

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Messung des ambulanten Bewegungsprofils bei  
Parkinsonpatienten in späten Krankheitsstadien**

- Zeigen sich Unterschiede zwischen kognitiven Subtypen?

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Cerff, Bernhard Jochen**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krauß

Tag der Disputation: 10.07.2017

## **Widmung**

Allen Patienten und deren Angehörigen, die ich im Rahmen dieser Arbeit  
kennenlernen durfte.

Ihre Motivation, trotz dieser einschneidenden Erkrankung weiterzumachen  
und aktiv gegen diese zu arbeiten,  
sowie die ein oder andere Lebensweisheit, die ich von Ihnen lernen durfte,  
hat mich tief beeindruckt und bereichert.

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<i>1.1 Die Parkinson-Erkrankung .....</i>	<i>1</i>
1.1.1 Definition und Klassifikation .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie .....	2
1.1.4 Histopathologie und Pathogenese.....	2
1.1.5 Pathophysiologie .....	5
1.1.6 Klinisches Erscheinungsbild .....	6
<i>1.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei der PD.....</i>	<i>7</i>
1.2.1 Epidemiologie und Genetik.....	7
1.2.2 Histopathologie und Pathogenese.....	8
1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild .....	10
1.2.4 Definition und Diagnostik der PDD .....	10
1.2.5 Definition und Diagnostik der PD-MCI .....	12
1.2.6 Therapie der PDD .....	13
<i>1.3 Beeinträchtigung der ADL-Funktionen bei der PD .....</i>	<i>14</i>
<i>1.4 Physisches Verhalten.....</i>	<i>15</i>
1.4.1 Physisches Verhalten und die PD .....	16
1.4.2 Physisches Verhalten und Kognition.....	16
<i>1.5 Messung von physischem Verhalten.....</i>	<i>17</i>
1.5.1 Beschreibung von physischem Verhalten .....	17
1.5.2 Erfassung von physischem Verhalten mit Fragebögen .....	20
<i>1.6 Messung von physischem Verhalten mit Sensoren .....</i>	<i>21</i>
1.6.1 Hardware .....	21
1.6.2 Software.....	22
1.6.3 Mikro- und Makro-Ebene.....	24
<i>1.7 Studienlage zum Ambulanten Bewegungsprofil .....</i>	<i>24</i>

1.7.1	Ambulantes Bewegungsprofil bei der PD .....	24
1.7.2	Ambulantes Bewegungsprofil bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen.....	27
1.7.3	Ambulantes Bewegungsprofil bei der PDD .....	31
1.8	<i>Fragestellung</i> .....	31
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>32</b>
2.1	<i>Probanden</i> .....	32
2.1.1	Rekrutierung und Kriterien zur Studienteilnahme.....	32
2.1.2	Einteilung der Untersuchungsgruppen .....	33
2.1.3	Zustimmung der Ethikkommission .....	34
2.2	<i>Anamnese und Einschätzung der ADL-Funktionen</i> .....	34
2.3	<i>Neurologische Untersuchung</i> .....	35
2.4	<i>Neuropsychologische Untersuchung</i> .....	35
2.4.1	Neuropsychologische Testung.....	35
2.4.2	Erfassung der depressiven Symptomatik.....	35
2.5	<i>Bewegungsmessungen</i> .....	36
2.5.1	Technische Eigenschaften des Messgerätes .....	36
2.5.2	Parameter .....	39
2.6	<i>Untersuchungsablauf</i> .....	42
2.7	<i>Datenvorverarbeitung</i> .....	43
2.8	<i>Statistik</i> .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1	<i>Charakterisierung der Kohorte</i> .....	45
3.2	<i>Tagesprofile des ambulanten Physical Behaviors</i> .....	48
3.3	<i>Gruppenvergleich zwischen Kontrollpersonen und PD Patienten</i> .....	49
3.4	<i>Gruppenvergleich zwischen kognitiven Subgruppen der PD</i> .....	56
3.5	<i>Korrelationsanalysen der Parameter</i> .....	62

<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
4.1	<i>Ambulantes Bewegungsprofil einer heterogenen Kohorte von PD Patienten</i>	64
4.2	<i>Unterschiede zwischen Patienten mit ADL-Beeinträchtigung (PDD) und anderen kognitiven Subgruppen (PD-MCI und PD-NC) .....</i>	66
4.3	<i>Limitationen und Stärken .....</i>	69
4.3.1	<i>Limitationen der Kohorte .....</i>	69
4.3.2	<i>Limitationen der Bewegungsmessung.....</i>	69
4.3.3	<i>Limitationen der neuropsychologischen Untersuchung .....</i>	74
4.3.4	<i>Heterogenität .....</i>	75
4.4	<i>Schlussfolgerung und Ausblick.....</i>	75
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>78</b>
6.1	<i>Logbuch .....</i>	78
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>101</b>
<b>9</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>102</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	<i>Alzheimer's Disease</i> , Alzheimer-Erkrankung
ADL	<i>Activities of Daily Living</i> , Aktivitäten des täglichen Lebens
AEE	<i>Activity related Energy Expenditure</i> , Leistungsumsatz
BMI	<i>Body Mass Index</i> , Körpermasseindex
BMR	<i>Basal Metabolic Rate</i> [kJ/24h], Grundumsatz
cMRT	Magnetresonanztomographie des Schädels
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DIT	<i>Diet Induced Thermogenesis</i> , nahrung induzierte Thermogenese
DJ-1	<i>Protein deglycase DJ-1 = PARK7</i>
DLB	<i>Dementia with Lewy Bodies</i> , Lewy-Körper-Demenz
E-ADL	<i>Erlangen Test of Activities of Daily Living</i> , Erlanger Test der Aktivitäten des täglichen Lebens
EE	<i>Energy Expenditure</i> , Energieverbrauch
FDG-PET	Fluordesoxyglukose- Positronen- Emissions- Tomographie
GBA	Glukozerebrosidase
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i> , Geriatrische Depressionsskala
H&Y	<i>Hoehn and Yahr scale</i> , Hoehn-Yahr-Skala
KO	Kontrollpersonen
LAPAQ	<i>Longitudinal aging study Amsterdam Physical Activity Questionnaire</i> , Fragebogen zur Physischen Aktivität der longitudinalen Amsterdam-Studie des Alterns
LEDD	<i>Levodopa Equivalent Daily Dose</i> , Levodopa äquivalente Tagesdosis
LPA	<i>Light Physical Activity</i> , leicht intensive Physische Aktivität
LRRK2	Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase 2
MAPT	Mikrotubulin-Assoziiertes Tau-Protein
MET	<i>Metabolic Equivalent of Task</i> , Metabolisches Äquivalent
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i> , Mini-Mental-Status-Test
MPA	<i>Moderate Physical Activity</i> , mäßig intensives Physische Aktivität
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin

MVPA	<i>Moderate to Vigorous Physical Activity</i> , mäßig bis stark intensive Physische Aktivität
OR	<i>Odds Ratio</i> , Quotenverhältnis
PA	<i>Physical Activity</i> , physische Aktivität
PAL	<i>Physical Activity Level</i> , Körperlicher Aktivitätsindex
PANDA	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment</i> , PANDA-Test
PAR	<i>Physical Activity Ratio</i> , Physischer Aktivitätsquotient
PARK6	<i>Parkinson disease Protein 6 = PINK1</i>
PARK7	<i>Parkinson disease Protein 7 = DJ-1</i>
PD	Parkinson-Erkrankung
PD Total	Gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung
PDD	Parkinson-Erkrankung mit Demenz
PD-MCI	Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung
PD-NC	Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung
PGC-1 $\alpha$	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha</i>
PIGD	<i>Postural Instability and Gait Difficulty</i> , Posturale Instabilität und Gangstörungen
PINK1	<i>PTEN-Induced putative Kinase 1 = PARK6</i>
PMPP	<i>Progression Markers in the Premotor Phase (PMPP)</i> , Progressionsmarker in der Prämotorischen Phase
RBD	<i>Rapid eye movement sleep Behavior Disorder</i> , REM-Schlaf-Verhaltensstörung
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> , Sauerstoffradikale
RW	Rohwert
SD	Standardabweichung
SNC	Substantia Nigra pars compacta
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> , Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren
TEE	<i>Total Energy Expenditure</i> , Energieumsatz
TMT	<i>Trail Making Test</i> , Zahlenverbindungstest

UKBB	<i>United Kingdom Brain Bank</i> , Hirngewebebank von Großbritannien
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , Vereinheitlichte Bewertungsskala für die Parkinson-Erkrankung
UPS	<i>Ubiquitin-Proteasome System</i> , Ubiquitin-Proteasom System
VPA	<i>Vigorous Physical Activity</i> , stark intensive Physische Aktivität
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat sich das Verständnis der Parkinson-Erkrankung (*Parkinson's disease*, PD) stark weiterentwickelt (vgl. Berg et al., 2014; Hasegawa et al., 2016; Wang et al., 2016). Die Erkrankung wurde ursprünglich von James Parkinson als rein motorische "Schüttellähmung" beschrieben (Parkinson, 2002). Heute belegen zahlreiche Studien, dass eine Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen im Rahmen der Erkrankung auftreten, welche die PD Patienten und deren Angehörige stark belasten können (Martinez-Martin et al., 2011). Hierzu zählen insbesondere kognitive Störungen, einschließlich der Parkinsondemenz (PDD). Die Diagnose einer Demenz ist bei der PD kein seltenes Phänomen. Zirka 30% aller Patienten leiden an einer PDD, insbesondere in späten Krankheitsstadien (Aarsland et al., 2005). Der schleichende Charakter ihrer Entstehung und das Fehlen von ökonomischen und objektiven Methoden, insbesondere in frühen Stadien der PDD, erschweren eine frühe Diagnosestellung. Zuverlässige prognostische und differentialdiagnostische Marker sind jedoch wichtig, um therapeutisch effizient zu behandeln (Emre et al., 2004). Diese könnten zukünftig helfen, eine Risikogruppe der PDD einzugrenzen und frühzeitig zu therapieren. Die hier vorgestellte Studie versucht neue Methoden zur Überwindung dieser Herausforderung zu evaluieren und dadurch zur Verbesserung der PDD-Diagnostik beizutragen.

## 1.1 Die Parkinson-Erkrankung

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Bei der PD handelt es sich um eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung, welche zu motorischen, psychiatrischen und autonomen Funktionsstörungen führt (vgl. Jenner et al., 2013; Berg et al., 2014). Ihr Namensgeber war James Parkinson, der 1817 eine Fallreihe mit dem Titel „*Essay on the Shaking Palsy*“ veröffentlichte (Parkinson, 2002). Das sporadisch auftretende Krankheitsbild, auch idiopathisches Parkinsonsyndrom bezeichnet, wird, neben hereditären Formen, als Unterform des primären Parkinsonsyndroms klassifiziert (Pschyrembel and Amberger, 2004).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit der PD steigt mit höherem Lebensalter, sodass epidemiologische Kennzahlen stets im Hinblick auf die Altersstruktur einer Gesellschaft interpretiert werden

müssen (Mayeux et al., 1995; Fall et al., 1996; Van Den Eeden et al., 2003). Nach Alterskorrektur variiert die Prävalenz zwischen 104/100 000 in Japan und 259/100 000 in Sizilien (Morgante et al., 1992; Kusumi et al., 1996). Die alters-adjustierte Inzidenz der PD beträgt weltweit zwischen 10 und 14 Neuerkrankungen pro Jahr (Mayeux et al., 1995; Fall et al., 1996; Kusumi et al., 1996; Bower et al., 1999; Chen et al., 2001; Van Den Eeden et al., 2003). Ob die PD häufiger bei Männern oder bei Frauen auftritt, ist nicht abschließend geklärt. Ein Großteil der Studien berichtet entweder über eine höhere Prävalenz bei Männern oder eine symmetrische Geschlechtsverteilung (Pfeiffer et al., 2012, S. 34). In Japan hingegen erkranken Frauen häufiger als Männer an der PD (Kusumi et al., 1996).

### 1.1.3 Ätiologie

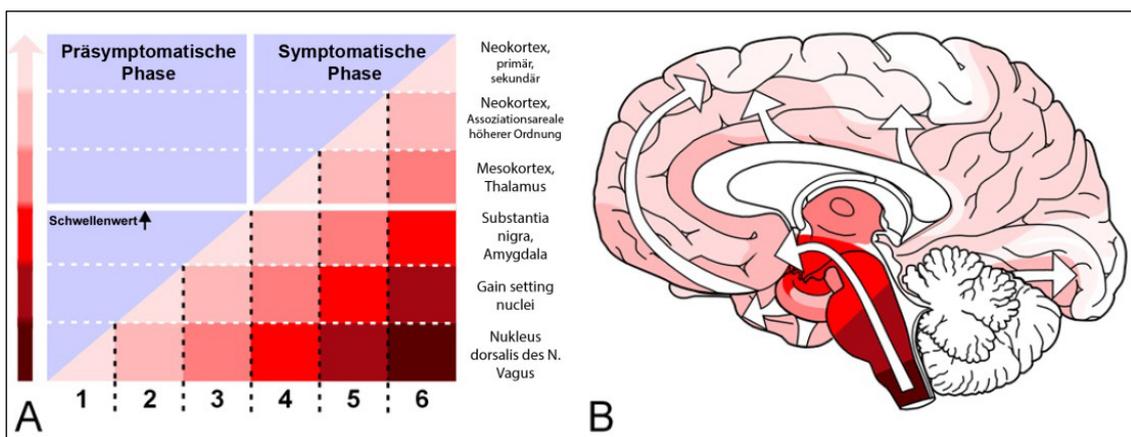
Die Ursache der PD ist bislang zu großen Teilen ungeklärt. Es werden genetische Faktoren und Umweltfaktoren als Krankheitsursache diskutiert (Huang et al., 2003). Bei hereditären Formen sind genetische Mutationen die primäre Ursache. Auch bei der idiopathischen PD wird den genetischen Faktoren zunehmend eine wichtige Rolle zugesprochen (Pfeiffer et al., 2012, S. 23). Eine geringe Konkordanz in Zwillingsstudien (Tanner et al., 1999) spricht jedoch gegen eine vergleichbar zentrale Rolle genetischer Faktoren bei der idiopathischen PD.

Die eindeutige Identifikation von Umweltfaktoren war bislang ebenfalls wenig erfolgreich. Lediglich in spezifischen Fällen konnten Umweltfaktoren als Auslöser der PD identifiziert werden, welche zumindest den Stellenwert der Umweltfaktoren in der Ätiologie belegen (Pfeiffer et al., 2012, S. 23). So induzierte eine Pandemie der Enzephalitis lethargica von 1915 bis 1926 bei den Betroffenen ein Parkinsonsyndrom (Calne and Lees, 1988). Ebenso löst das Toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) ein Parkinsonsyndrom aus (Langston et al., 1999). Aufgrund der oben dargestellten verschiedenen ursächlichen Faktoren, wird im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs die Ätiologie der PD als eine Kombination aus Umweltfaktoren und genetischen Faktoren betrachtet (Huang et al., 2003).

### 1.1.4 Histopathologie und Pathogenese

Typische histopathologische Zeichen der PD sind erstens ein Neuronenverlust in der Substantia nigra pars compacta (SNc), dem Locus caeruleus, dem Nucleus basalis

(Meynert), dem Nucleus pedunculopontinus und den Raphe-Kernen (Mann et al., 1983; Nakano and Hirano, 1983; Zweig et al., 1989; Halliday et al., 1990; Jellinger, 1991). Weiterhin typisch für die PD ist das Vorkommen von Lewy-Körperchen. Hierbei handelt es sich um sphärische eosinophile Zytoplasma-Aggregate im zentralen Nervensystem (ZNS), die aus unterschiedlichen Proteinen (v.a.  $\alpha$ -Synuclein, Parkin, Ubiquitin und Neurofilamenten) bestehen (Shults, 2006). Braak und Mitarbeiter postulierten 2002 histopathologische Stadien der PD (Braak et al., 2002): Nach Braak und Kollegen weist der Befall des Nervensystems mit Lewy-Körperchen ein charakteristisches progredientes Verlaufsmuster auf (siehe Abbildung 1.1). Dieses Verlaufsmuster korreliert mit den klinischen Beobachtungen über Frühsymptome (Braak et al., 2003), sowie dem häufigen Auftreten von kognitiven Symptomen in späten Krankheitsphasen der PD (Braak et al., 2005).

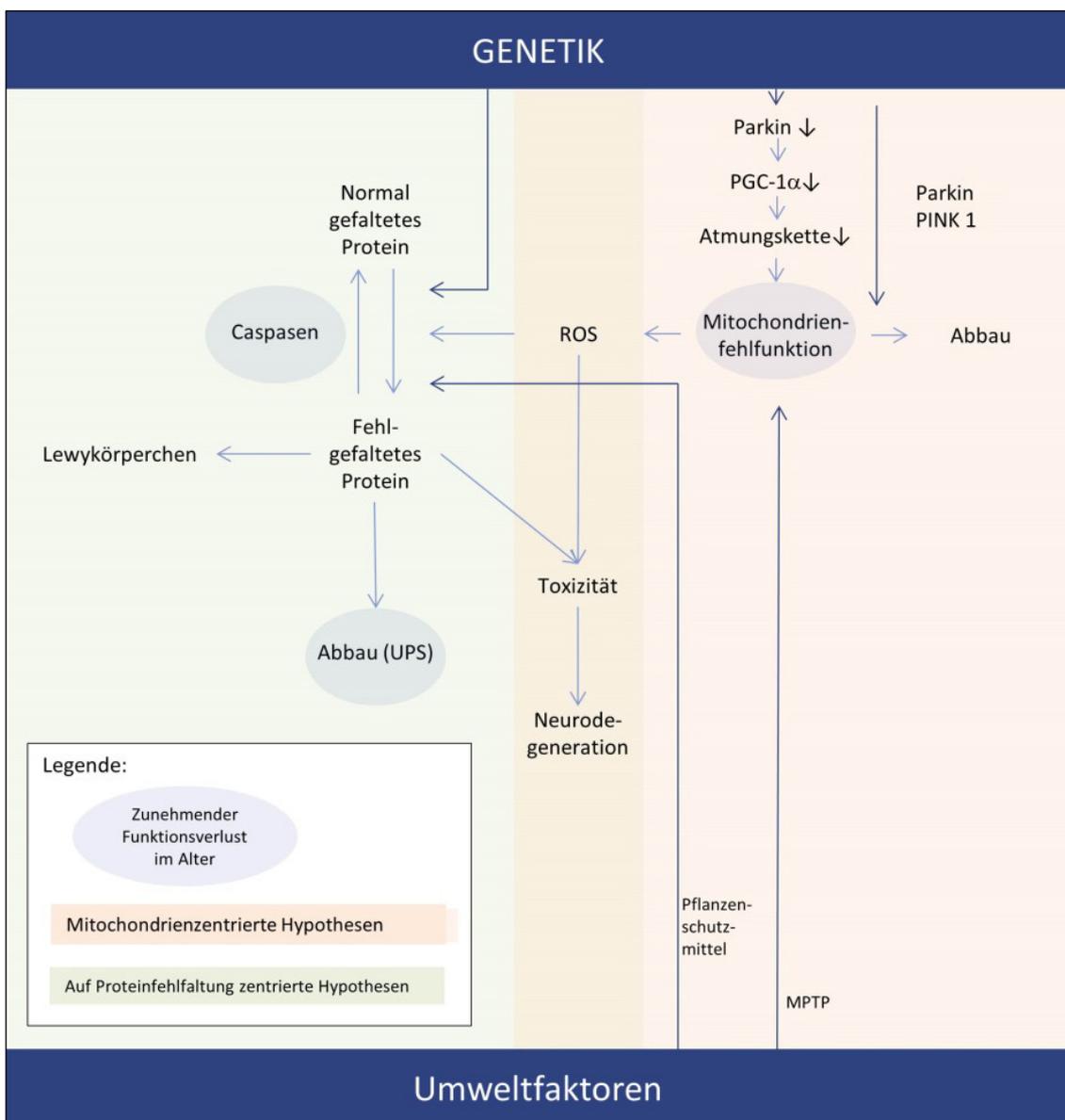


**Abbildung 1.1: Histopathologische Stadien der Parkinson-Erkrankung.** Nach Braak und Kollegen (2004), A: Darstellung des quantitativen Auftretens von Lewy-Körperchen in vulnerablen Hirnregionen (stärkerer Befall wird durch dunklere Rottöne dargestellt), B: Räumliche Darstellung der Ausbreitung (der Farbton korrespondiert mit A).

Diese Befunde führten dazu, dass eine wichtige pathogenetische Hypothese die Fehlfaltung und Aggregation des  $\alpha$ -Synucleins in das Zentrum stellte (vereinfacht dargestellt in Abbildung 1.2, S. 4): Bekannte Auslöser dieser Fehlfaltungen sind oxidativer Stress (Giasson et al., 2000), Kontakt mit Pflanzenschutzmitteln (Uversky et al., 2001; Lee et al., 2002; Manning-Bog et al., 2002) und ein höheres Lebensalter (Sherman and Goldberg, 2001; McNaught, Belizaire, et al., 2002; McNaught, Björklund, et al., 2002). Diese fehlgefalteten Proteine akkumulieren intrazellulär und wirken toxisch. Dies führt schließlich zur Apoptose der Neurone. Zudem zeigten Versuche mit Stammzelltransplantationen von gesunden Neuronen in eine erkrankte SNc, dass sich das fehlgefaltete

$\alpha$ -Synuclein der Nachbarzellen über Endozytose auf die gesunden Stammzellen übertragen kann (Volpicelli-Daley et al., 2011).

Bei bestimmten hereditären Formen des Parkinsonsyndroms mit einem Defekt der Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase 2 (LRRK2) oder der Ubiquitin-Protein-Ligase Parkin zeigen sich jedoch bei manchen Patienten überhaupt keine Lewy-Körperchen (Mori et al., 1998; Zimprich et al., 2004; Schrag and Schott, 2006). Dies lässt annehmen, dass die Fehlfaltung und Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein nicht die komplette Pathogenese der PD erklären kann.



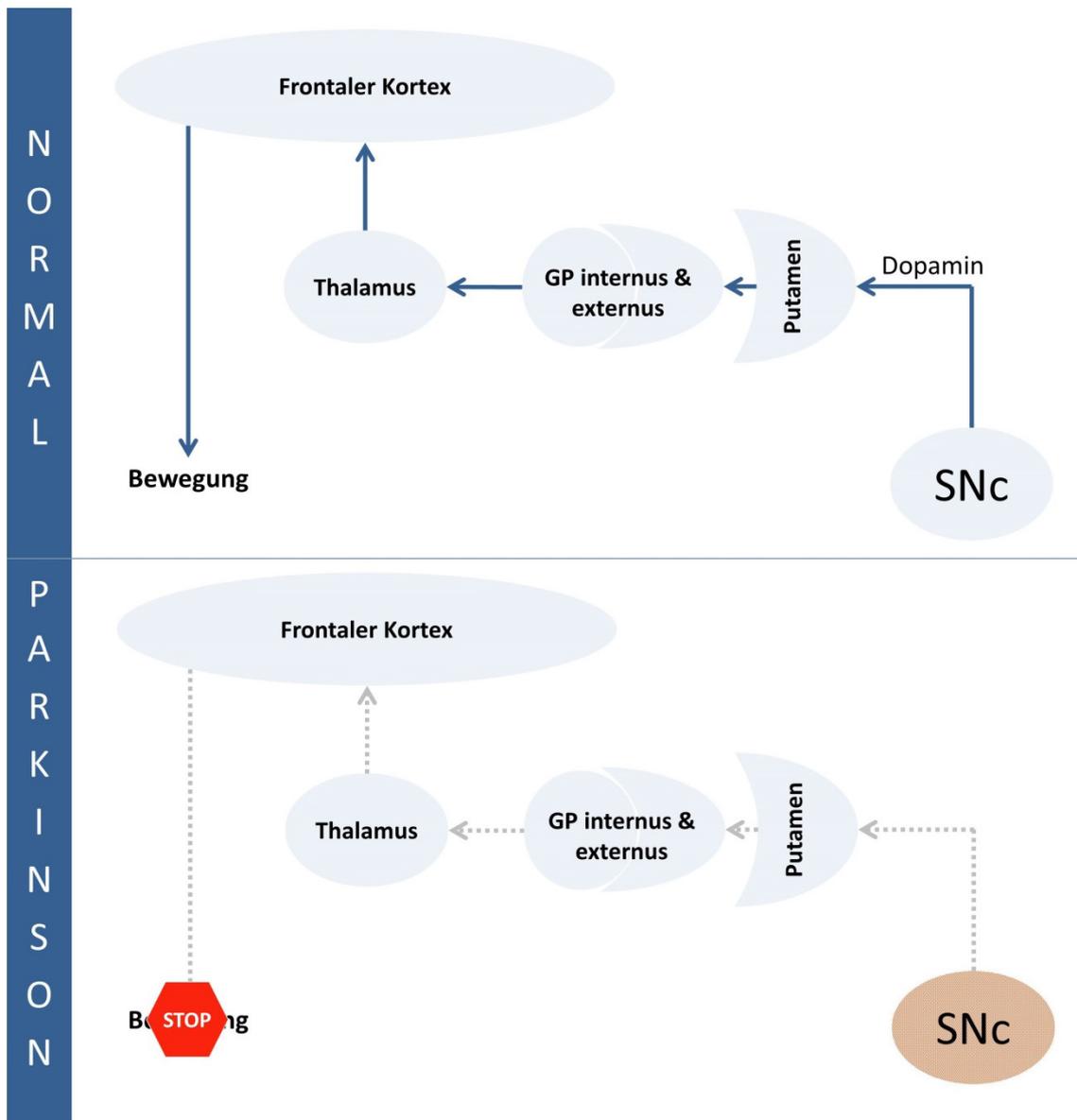
**Abbildung 1.2: Modelle zur Pathogenese der Parkinson-Erkrankung.** In Anlehnung an Dauer and Przedborski (2003). MPTP, 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin; PGC-1 $\alpha$ , Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; PINK, PTEN-induced putative kinase 1; ROS, Sauerstoffspezies; UPS, Ubiquitin-proteasome system.

Das bereits oben erwähnte Toxin MPTP kann ein Parkinsonsyndrom auslösen. Dass die Exposition durch MPTP den Komplex I der Atmungskette hemmt (Nicklas et al., 1987), war einer der ersten Schritte zur Entwicklung einer auf die Mitochondrien zentrierten pathogenetischen Hypothese (vereinfacht dargestellt in Abbildung 1.2, S. 4). Demnach kommt es durch Alterung (Rose et al., 1993), genetische Einflüsse (siehe unten) und Umwelteinflüsse (Nicklas et al., 1987) zu einer Schädigung der Mitochondrien. Dadurch entstehen vermehrt Sauerstoffradikale (ROS), die wiederum zu der Fehlfaltung von Proteinen führen, sowie die Zelle direkt schädigen. Durch die rhythmische Aktivität sind die dopaminergen Neurone in der SNc besonders vulnerabel für mitochondriale und oxidative Schäden (Guzman et al., 2010).

Viele Bausteine dieser Hypothese basieren auf Erkenntnissen aus Forschungsarbeiten zu Parkin. Parkin ist ein mitochondriales Protein, welches über Zwischenstufen das Protein PGC-1 $\alpha$  aktiviert. PGC-1 $\alpha$  wiederum reguliert bislang 10 identifizierte Signalkaskaden, welche die Atmungskette steuern. Somit führt ein Fehlen von Parkin, z.B. bei der Parkin-Mutation bei hereditären Formen des Parkinson-Syndroms, über PGC-1 $\alpha$  zu einer Hemmung der Atmungskette in den Mitochondrien (Zheng et al., 2010). Auch kodieren weitere Genloci, die mit hereditären Parkinsonformen assoziiert sind, für mitochondriale Proteine, beispielsweise PINK1 (PARK6) und DJ-1 (PARK7). Zudem ist bekannt, dass PINK und Parkin eine Rolle im Abbau von geschädigten Mitochondrien spielen, der sog. Mitophagie (Vives-Bauza et al., 2010; Vives-Bauza and Przedborski, 2011).

### 1.1.5 Pathophysiologie

Die fortschreitende Neurodegeneration führt, je nach betroffener Region des ZNS, zu entsprechenden Funktionsausfällen (vgl. Kapitel 1.1.6, S. 6 und Kapitel 1.2.3, S. 10). Die Pathophysiologie motorischer Funktionsausfälle durch den Befall der SNc wurde relativ genau erforscht und wird im Folgenden exemplarisch dargestellt (Obeso et al., 2008): Der Neuronenverlust in der SNc führt zu einer verminderten dopaminergen Aktivierung des Putamens. Über mehrere Schaltkreise der Basalganglien bewirkt dies eine Bewegungshemmung (vereinfacht dargestellt in Abbildung 1.3, S.6).



**Abbildung 1.3: Vereinfachtes Schema der Pathophysiologie der Bewegungsinitiierung bei der Parkinson-Erkrankung.** In Anlehnung an Obeso und Kollegen (2008); GP, Globus Pallidus; SNc, Substantia nigra pars compacta.

Der Befall von limbischen und kortikalen Arealen führt unter anderem zu demenziellen Symptomen (Kosaka et al., 1988) und wird genauer in Kapitel 1.2.2 (S. 8ff.) beschrieben.

### 1.1.6 Klinisches Erscheinungsbild

Die klassischen motorischen Kardinalsymptome der PD führen zur klinischen Diagnosestellung (vgl. Gelb et al., 1999): Hypokinesie mit verringerten Bewegungsamplituden (z.B. verkürzte Schrittlänge), Bradykinesie mit Verlangsamung willentlicher Bewegungen (z.B. verminderte Schrittgeschwindigkeit), Ruhetremor der Extremitäten, vornehm-

lich in der Hand (ca. 3-6 Hz), Rigor mit erhöhtem Muskeltonus und Posturale Instabilität, die meist später im Krankheitsprozess auftritt und mit dem vermehrten Auftreten von Stürzen einhergeht. Die Symptome beginnen meist einseitig und bessern sich bei 94% aller PD Patienten unter der diagnostischen Gabe von Levodopa (Rajput et al., 1990).

Bereits in der Frühphase der PD können nicht-motorische Symptome auftreten, welche sich im weiteren Krankheitsverlauf neben den motorischen Symptomen progredient verschlechtern. Diese nicht-motorischen Symptome stellen eine große Belastung für die Patienten dar und schränken die Lebensqualität oftmals stärker ein, als die motorischen Symptome (Martinez-Martin et al., 2011). Hierbei handelt es sich um sensorische Symptome, wie olfaktorische Probleme, Taubheitsgefühl, Kribbeln, Brennen, gestörtes Temperaturempfinden und Schmerzen. Ebenfalls von den Patienten als sehr belastend geschildert werden autonome Funktionsstörungen, wie ein vermehrter Speichelfluss, eine vermehrte Talgproduktion, die orthostatische Hypotension, die erektile Dysfunktion, die Obstipation und die Inkontinenz (vgl. Gelb et al., 1999; Lees et al., 2009).

Weiterhin treten psychiatrische Begleiterkrankungen gehäuft bei der PD auf. So leiden ca. 31% aller PD Patienten unter einer Depression (vgl. Slaughter et al., 2001). Psychotische Symptome, wie visuelle Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Illusionen, treten im Krankheitsverlauf bei bis zu 50% aller Erkrankten auf (Fénelon and Alves, 2010). Ebenfalls wird über Schlafprobleme, welche sich zu Beginn als *Rapid eye movement sleep behavior disorder* (RBD, REM-Schlaf-Verhaltensstörung) darstellen können, und Tagesschläfrigkeit berichtet (vgl. Lees et al., 2009). Die im Verlauf progredienten kognitiven Störungen sind in den folgenden Kapiteln detailliert beschrieben.

## **1.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei der PD**

### **1.2.1 Epidemiologie und Genetik**

Insbesondere in den letzten 15 Jahren wurde das häufige Vorkommen kognitiver Defizite bei PD belegt (vgl. Aarsland et al., 2005). So finden sich bereits bei Diagnosestellung kognitive Defizite bei 24% (Muslimovic et al., 2005) bzw. 36% (Williams-Gray et al., 2009) der PD Patienten. Im Krankheitsverlauf geht man davon aus, dass nach 3,5 Jahren ca. 57% (Muslimovic et al., 2005) und nach 20 Jahren sogar 83% (Hely et al., 2008) der PD Patienten an kognitiven Störungen leiden. Folgende Risikofaktoren für die Entwick-

lung und Progredienz von kognitiven Defiziten bei PD werden diskutiert: Ein höheres Lebensalter, starke motorische Parkinsonsymptome und ein früher Beginn kognitiver Defizite im Krankheitsverlauf (Emre et al., 2007). Weiterhin sind der PD-Phänotyp mit posturaler Standunsicherheit und Gangstörungen (*Postural Instability and Gait Difficulty*, PIGD), ein geringer Bildungsgrad, das männliche Geschlecht, das Vorhandensein einer Depression und visuelle Halluzinationen mit der Diagnose einer PDD assoziiert (Emre et al., 2007; Barone et al., 2011; Cosgrove et al., 2015).

In den letzten Jahren wurden auch genetische Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite bei PD identifiziert. Hierbei sind unter anderem Mutationen im Mikrotubulin-assoziierten Tau-Protein (MAPT), der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), des Apolipoprotein E und der Glukozerebrosidase (GBA) zu nennen (vgl. Halliday et al., 2014; Cosgrove et al., 2015). Bezüglich des Einflusses von Mutationen der COMT-Gene sind die Forschungsstudien teilweise konträr, hingegen scheint der Einfluss von Mutationen der MAPT-Gene und der GBA-Gene besser nachgewiesen zu sein (vgl. Halliday et al., 2014).

### 1.2.2 Histopathologie und Pathogenese

Analog zur Histopathologie der PD (siehe Kapitel 1.1.4, S. 2 ff.), stellen auch bei PDD  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen in Form von Lewy-Körperchen ein wichtigstes histopathologisches Korrelat dar (vgl. Irwin et al., 2012; Del Tredici and Braak, 2016). So zeigten Studien mit sensitiven Verfahren eine klare Assoziation zwischen kognitiven Einschränkungen und dem kortikalen Befall mit  $\alpha$ -Synuclein (Hurtig et al., 2000; Mattila et al., 2000; Apaydin et al., 2002; Kövari et al., 2003). Es wurde zudem gezeigt, dass eine Verdreifachung des für  $\alpha$ -Synuclein kodierenden Gens zu einer höheren Last an  $\alpha$ -Synuclein und einer Demenzentwicklung führt (Chartier-Harlin et al., 2004; Singleton et al., 2003; Farrer et al., 2004; Ibáñez et al., 2004). Diese Befunde sind gut mit den Annahmen des Braak-Modells vereinbar (siehe Kapitel 1.1.4, S. 2), da besonders Ablagerungen in limbischen und kortikalen Arealen (Kosaka et al., 1988) mit PDD assoziiert sind und diese meist im späteren Krankheitsverlauf auftreten (Halliday et al., 2008). Kortikale Areale, besonders die parieto-temporo-okzipitalen und der posteriore Gyrus cinguli des Limbischen Systems, zeigten zudem in FDG-PET Studien eine deutlich verminderte Glukoseaufnahme und somit eine verminderte Aktivität von Neuronen bei PDD Patienten (Vander Borghet et al., 1997; Bohnen et al., 2011; Garcia-Garcia et al.,

2012; Tang et al., 2016). Die Assoziation zwischen  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen und kognitiven Einschränkungen scheint besonders stark bei der klinischen Subgruppe mit frühem Krankheitsbeginn und langsamen Fortschreiten der dementiellen Entwicklung ausgeprägt zu sein (Halliday et al., 2008).

Jedoch sind auch typische Pathologien der Alzheimer-Erkrankung (*Alzheimer's Disease*, AD) in Form von Alzheimerfibrillen, die aus dem Protein Tau bestehen, und aus  $\beta$ -Amyloid bestehenden Senilen Plaques für die Progression kognitiver Störungen mitentscheidend. Gemeinsam mit Lewy-Körperchen sind diese häufig bei PDD Patienten nachzuweisen und das gemeinsame Vorkommen korreliert mit der kognitiven Leistung (Compta et al., 2011). Auch wurden Interaktionen in Form von synergistischen Effekten zwischen  $\alpha$ -Synuclein auf der einen und Tau sowie  $\beta$ -Amyloid auf der anderen Seite gezeigt (Pletnikova et al., 2005; Mandal et al., 2006). Analog zu der AD können erniedrigte Spiegel von  $\beta$ -Amyloid im Liquor bei PD Patienten eine Demenz prädiktiert (Siderowf and Logrosino, 2014; Bäckström et al., 2015). Die Kombination aus Alzheimer- und Lewykörperchen-Pathologie wird häufig in dem Subtyp des späten Krankheitsbeginns mit relativ kurzer Überlebenszeit und dem Lewy-Körper-Demenz (DLB) ähnlichen Subtyp mit frühem Krankheitsbeginn und früh auftretender kortikaler Demenz vorgefunden (Halliday et al., 2008).

Bei der PDD wurden auch verminderte Konzentrationen cholinerg, serotinerger und noradrenerger Neurotransmitter festgestellt (vgl. Cosgrove et al., 2015; Bohnen et al., 2015). Analog zur AD spielt bei der PDD wohl besonders die verminderte Acetylcholin-Konzentration eine wichtige Rolle (Dubois et al., 1983; Rinne et al., 1989; Bohnen et al., 2015), da diese besonders stark ausgeprägt ist und mit kognitiven Defiziten korreliert (Dubois et al., 1983; Bohnen et al., 2006, 2012, 2015; Klein et al., 2010). Dies kann unter anderem durch die Degeneration des cholinerg in den Kortex projizierenden Nucleus basalis Meynert und des Nucleus pedunculopontinus erklärt werden (Whitehouse et al., 1983; Perry et al., 1985; Hirsch et al., 1987; Zweig et al., 1989; Alessandro et al., 2010; Costa et al., 2010; Ricciardi et al., 2015).

Trotz der bisherigen Erkenntnisse bleibt die Pathogenese zu großen Teilen unbekannt. So können diese Modelle beispielsweise nicht erklären, warum in 55% der Fälle mit ausgeprägtem  $\alpha$ -Synuclein-Befall (Braak-Stadien 5 und 6) keine klinischen Zeichen einer Demenz vorliegen (Parkkinen et al., 2008).

### 1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch zeigen sich kognitive Defizite besonders in einer Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen, der Visuo-konstruktion, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses (vgl. Emre et al., 2007), wobei domainspezifische kognitive Beeinträchtigungen einer großen Heterogenität unterworfen sind (vgl. Kehagia et al., 2010). Zudem werden im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten häufig neuropsychiatrische Auffälligkeiten beobachtet, ähnlich der DLB. Laut einer Studie von Aarsland und Mitarbeitern mit 537 PDD Patienten (Aarsland et al., 2007) kommen Depressionen bei 58%, Apathie bei 54%, Angst bei 49%, Agitation bei 33% und Halluzinationen bei 44% der PDD Patienten vor (Aarsland et al., 2007). Basierend auf den klinischen Eigenschaften wurden zwei Schweregrade der kognitiven Defizite bei der PD definiert, die nachfolgend beschrieben sind.

### 1.2.4 Definition und Diagnostik der PDD

Die derzeit gültige Definition wurde 2007 von einer Arbeitsgruppe aus Experten zusammengestellt. Eine Übersicht der diagnostischen Kriterien für eine „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ PDD sind der Tabelle 1.1(S. 11) und Tabelle 1.2 (S. 12) zu entnehmen. In der klinischen Praxis erfolgt die Diagnostik der PDD in zwei Schritten (Dubois et al., 2007): Erstens (sog. Level I) wird mit Hilfe von wenigen neuropsychologischen Tests geprüft, ob die Kriterien einer Parkinson-Demenz erfüllt sind. Hierbei dient besonders der MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini-Mental-Status-Test) als Screening-Instrument für die globale kognitive Funktion (Folstein et al., 1975). Sollte durch die Level I-Untersuchung keine klare Entscheidung getroffen werden können, wird im zweiten Schritt (sog. Level II) eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung durchgeführt (Dubois et al., 2007). Diese sollte die globale kognitive Funktion, die Exekutivfunktionen (z.B. Problemlösung), das Gedächtnis, die instrumentellen Funktionen (z.B. Visuokonstruktion, Sprache) und die Fahndung nach neuropsychiatrische Symptomen abdecken.

**Tabelle 1.1: Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien des Parkinson-Erkrankung mit Demenz (PDD).** Nach Emre und Kollegen (2007), deutsche Übersetzung nach Arnold und Eggert (2012), gekürzt.

---

**I Kernmerkmale:**

---

1. Diagnose eines Morbus Parkinson entsprechend der Queen Square Brain Bank Kriterien
  2. Ein dementielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsamer Progression, welches sich bei bestehender Diagnose eines Parkinson-Syndroms entwickelt und wie folgt darstellt:
  3. Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne (siehe unten)
  4. Abnahme der Kognition im Vergleich zum prämorbidem Niveau
  5. Die Defizite sind ausgeprägt genug, um zu Einschränkungen im täglichen Leben (sozial, beruflich oder in der eigenen Versorgung) zu führen, unabhängig von Einschränkungen, die motorischen oder autonomen Symptomen zuzuordnen sind
- 

**II Assoziierte klinische Merkmale:**

---

**Funktionseinschränkungen:**

6. Aufmerksamkeit: Beeinträchtigte spontane und fokussierte Aufmerksamkeit, schlechte Leistungen in Aufmerksamkeitsaufgaben; die Leistungen können im Tagesverlauf und von Tag zu Tag fluktuieren
7. Exekutive Funktionen: Beeinträchtigungen bei Aufgaben, die Initiierung, Planung, Konzeptbildung, Regellernen, kognitive Flexibilität (Set-Shifting und Set-Maintenance) erfordern; Beeinträchtigte mentale Geschwindigkeit (Bradyphrenie)
8. Visuell-räumliche Funktionen: Beeinträchtigung bei Aufgaben, die räumliche Orientierung, Wahrnehmung oder Konstruktion verlangen
9. Gedächtnis: Beeinträchtigung beim freien Abruf kürzlich stattgefundenere Ereignisse oder beim Erlernen neuer Inhalte; Erinnern gelingt besser nach Präsentation von Hinweisen, das Wiedererkennen ist meistens weniger beeinträchtigt als der freie Abruf
10. Sprache: Die Kernfunktionen sind weitestgehend unbeeinträchtigt. Wortfindungsschwierigkeiten und Schwierigkeiten bei der Bildung komplexerer Sätze können vorliegen.

**Verhaltensmerkmale:**

11. Apathie: verringerte Spontanität, Verlust von Motivation, Interesse und Eigenleistung
  12. Änderung der Persönlichkeit und Stimmung, einschließlich depressiver Symptome und Angst
  13. Halluzinationen: vorwiegend visuell, üblicherweise komplexe, ausgestaltete Wahrnehmung von Personen, Tieren oder Objekten
  14. Wahn: meist paranoid gefärbt wie z.B. hinsichtlich Untreue oder Anwesenheit unwillkommener Gäste
  15. Verstärkte Tagesmüdigkeit
- 

**III Merkmale, die die Diagnose einer Demenz bei Parkinson unwahrscheinlich machen:**

---

16. Vorhandensein anderer Abnormalitäten, die eine kognitive Beeinträchtigung verursachen können, aber nicht als Ursache der Demenz gewertet werden wie z.B. Nachweis relevanter vaskulärer Läsionen in der Bildgebung
  17. Der zeitliche Abstand zwischen Entwicklung der motorischen und kognitiven Symptome ist nicht bekannt
- 

**IV Hinweise auf andere für die geistige Beeinträchtigung ursächliche Umstände oder Erkrankungen:**

---

18. Symptome treten allein in Zusammenhang mit anderen Umständen wie folgt auf: Akute Verwirrtheit aufgrund einer systemischen Erkrankung oder Abweichungen, Medikamentennebenwirkungen
  19. Major Depression entsprechend der DSM-IV
  20. Merkmale, die mit der Verdachtsdiagnose einer „wahrscheinlichen vaskulären Demenz“ entsprechend der diagnostischen AIREN-Kriterien vereinbar sind
- 

AIREN, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, Kriterienkatalog für die Wahrscheinlichkeit einer vaskulären Demenz; DSM-IV, 4. Edition des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft.

**Tabelle 1.2: Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien für eine wahrscheinliche und mögliche Parkinsondemenz (PDD).** Nach Emre und Kollegen (2007), deutsche Übersetzung nach Arnold und Eggert (2012).

---

**„wahrscheinliche“ Parkinson-Demenz**

---

1. die beiden Kernmerkmale unter I (Tabelle 1.1) müssen vorhanden sein
2. Es muss ein typisches Profil der kognitiven Einschränkungen vorliegen mit Nachweis von Defiziten in mindestens zwei der vier unter II (Tabelle 1.1) genannten Domänen

Das Vorhandensein mindestens eines unter II (Tabelle 1.1) aufgeführten Verhaltenssymptome unterstützt die Diagnose, wobei das Fehlen von Verhaltenssymptomen die Diagnose nicht in Frage stellt

3. Keiner der unter III (Tabelle 1.1) aufgeführten Punkte ist erfüllt
4. Keines der unter IV (Tabelle 1.1) aufgeführten Merkmale liegt vor

---

**„mögliche“ Parkinson-Demenz**

---

1. die beiden Kern-Merkmale unter I (Tabelle 1.1) müssen vorhanden sein
2. II oder III (Tabelle 1.1) ist nicht erfüllt oder II und III (Tabelle 1.1) sind nicht erfüllt. II (Tabelle 1.1) nicht erfüllt, wenn: atypisches Profil der kognitiven Beeinträchtigung in einer oder mehreren Domänen wie z.B. motorische oder senso-motorische Aphasie oder alleinige Störung der Merkfähigkeit (Gedächtnisleistung verbessert sich nicht nach Hilfeleistungen oder in der Wiedererkennung) bei erhaltener Aufmerksamkeit vorliegt

Verhaltenssymptome können vorliegen oder nicht, oder

3. Ein oder mehr der unter III (Tabelle 1.1) aufgeführten Punkte sind erfüllt
4. Keines der unter IV (Tabelle 1.1) aufgeführten Merkmale liegt vor

---

Ob der Patient bedeutsame Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kriterium I-5, Tabelle 1.1) aufweist, sollte laut Dubois und Mitarbeitern entweder anamnestisch (Dubois et al., 2007) oder mittels des sog. Pill-Questionnairs als strukturiertes Interview zur Tabletteneinnahme des Patienten geprüft werden (Dujardin et al., 2010), welcher eine gute diagnostische Genauigkeit für die Beeinträchtigungen der ADL aufweist (Christ et al., 2013).

### 1.2.5 Definition und Diagnostik der PD-MCI

Ronald Petersen definierte 2004 das theoretische Konstrukt der leichten kognitiven Beeinträchtigung (*mild cognitive impairment*, MCI), das eine eigene diagnostische Entität zwischen dem altersentsprechenden kognitiven Abbau und einer Demenz bei AD beschreibt (Petersen, 2004). Dieses Konzept wurde in die Parkinsonforschung übernommen und von einer Expertengruppe der Movement Disorder Society angepasst (Litvan et al., 2012). Tabelle 1.3 (S. 13) fasst die diagnostischen Konsensus-Kriterien der PD-MCI zusammen.

**Tabelle 1.3: Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI) nach Emre und Kollegen (2007), deutsche Übersetzung nach Arnold und Eggert (2012).**

---

**I Einschlusskriterien**

---

1. Diagnose eines Morbus Parkinson entsprechend Brain Bank Kriterien der englischen Parkinsongesellschaft
  2. Graduelle Abnahme der kognitiven Fähigkeiten bei bereits vorher bestehendem Morbus Parkinson, welche entweder vom Patienten oder Angehörigen berichtet oder vom Kliniker beobachtet wird
  3. Kognitive Defizite, die entweder durch einen für PD validierten Screeningtest der globalen kognitiven Funktion oder einer ausführlichen neuropsychologischen Testung nachweisbar sind.
  4. Die Defizite sind nicht ausgeprägt genug, um zu Einschränkungen in der funktionellen Selbstständigkeit des täglichen Lebens zu führen. Subtile Schwierigkeiten bei komplexen funktionellen Aufgaben sind jedoch vorhanden.
- 

**II Ausschlusskriterien**

---

1. Diagnose einer PDD
  2. Andere primäre Erklärungen für eine kognitive Beeinträchtigung (z.B. Delir, Hirnsult, starke Depression, metabolische Abnormalitäten, Medikamentennebenwirkung oder Kopfverletzung).
  3. Andere PD-Assoziierte Begleiterkrankungen (z.B. Motorische Beeinträchtigung, schwere Angstzustände, Depression, ausgeprägte Tagesmüdigkeit oder Psychose), die, in der Einschätzung des Klinikers, die kognitive Testung signifikant beeinflussen.
- 

PD, Parkinson-Erkrankung; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz.

Neben der Schwere der kognitiven Defizite ist das wichtigste differentialdiagnostische Merkmal zwischen PD-MCI und PDD, ob eine bedeutsame ADL-Beeinträchtigung vorliegt. Somit kommt der Beurteilung und Quantifizierung der Alltagsfähigkeit ein hoher Stellenwert für die frühe und valide Diagnosestellung der PDD zu.

### 1.2.6 Therapie der PDD

Die medikamentöse Therapie basiert auf den Erkenntnissen zur Pathogenese (vgl. Kapitel 1.2.2, S. 8 ff.) und wird aktuell nur für die Behandlung der PDD empfohlen. Dem cholinergen Defizit wird durch die Anwendung des Acetylcholinesterase-Inhibitors Rivastigmin entgegengewirkt (Emre et al., 2004). Cochrane Analysen schätzen, dass ca. 15 % der behandelten Patienten bezüglich der Kognition oder der ADL-Funktionen davon profitieren (Maidment et al., 2006). Weiterhin wird die Anwendung des Acetylcholinesterase-Inhibitors Donepezil, von Galantamin oder von NMDA-Antagonisten diskutiert (vgl. Wang et al., 2015). In der medikamentösen Behandlung anderer Erkrankungen des Patienten werden möglichst minimal anticholinerge Nebenwirkungsprofile angestrebt, beispielsweise durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

(SSRI) bei Depression (Richard et al., 2012) oder durch das atypische Neuroleptikum Clozapin bei psychotischen Symptomen (Parkinson-Study-Group, 1999).

Erfolgreiche nicht medikamentöse Ansätze umfassen mentales Training (Sammer et al., 2006; Nombela et al., 2011; París et al., 2011), körperliches Training (Cruise et al., 2011; Ridgel et al., 2011) und transkranielle Magnetstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Boggio et al., 2006; Pal et al., 2010).

### **1.3 Beeinträchtigung der ADL-Funktionen bei der PD**

Aus den vorangegangenen Kapiteln wird ersichtlich, dass die Beeinträchtigung der Funktionen der ADL einen entscheidenden Bestandteil der diagnostischen Kriterien für PDD und PD-MCI darstellen. Als ADL werden Alltagsfertigkeiten bezeichnet, welche ein unabhängiges Leben ermöglichen (Katz et al., 1963). Bei der PD muss davon ausgegangen werden, dass sowohl motorische, als auch kognitive Defizite die ADL-Funktionen beeinträchtigen können (vgl. Weintraub et al., 2004; Bronnick et al., 2006; Rosenthal et al., 2010; Young et al., 2010). Die Diagnose einer PDD soll deshalb nur dann vergeben werden, wenn die ADL Einschränkungen primär auf kognitive Ursachen zurückzuführen sind (Emre et al., 2007).

Für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen werden diverse Tests zur Beurteilung der ADL-Funktionen verwendet (Hobson et al., 2001; Shulman et al., 2006; Dujardin et al., 2010; Rosenthal et al., 2010). Diese beruhen entweder auf der Selbstbeurteilung des Patienten, z.B. die „Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale“ (Hobson et al., 2001), der Fremdbeurteilung durch einen nahestehenden Angehörigen, beispielsweise der „Functional Activities Questionnaire“ (Pfeffer et al., 1982) oder der Beurteilung durch den behandelnden Arzt, wie z.B. der UPDRS II (Goetz et al., 2008). Alle diese Verfahren sind jedoch einer deutlichen Subjektivität unterworfen (vgl. Shulman et al., 2006; Graham et al., 2008; Sikkes et al., 2009; Martinez-Martin et al., 2011). So werden bei der Selbstbeurteilung die ADL-Fähigkeiten häufig überschätzt (Shulman et al., 2006) und die subjektiven Beurteilungen des Patienten und seines Angehörigen unterscheiden sich von denjenigen des Arztes (Martinez-Martin et al., 2011). Auch gestaltete sich die Einschätzung der Ursache der ADL-Beeinträchtigung, die beispielsweise auch durch eine Depression bedingt sein können, als schwierig (Martinez-Martin et al., 2011).

Auch objektive Testverfahren für eine klinische Untersuchung wurden entwickelt [z.B. Eurotest (Carnero-Pardo et al., 2006), DAFA-Test (Karagiozis et al., 1998), MOT (De Renzi and Lucchelli, 1988), E-ADL (Graessel et al., 2009)]. Diese haben jedoch den Nachteil, dass sie relativ personal- und zeitaufwendig sind oder nur einzelne Aspekte der ADL-Funktionen prüfen (vgl. Desai et al., 2004; Moore et al., 2007).

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen ADL-Funktionen und dem physischen Verhalten bei älteren Personen untersucht: Es zeigte sich, dass aktiveres physisches Verhalten sowohl präventiv gegen ADL-Funktionsverlust vorbeugt, als auch therapeutisch die ADL-Funktionen verbessern kann (Forbes et al., 2013; Tak et al., 2013; Stubbs et al., 2014). Im Hinblick auf die diagnostische Bedeutung des physischen Verhaltens sind drei epidemiologische Studien hervorzuheben (Dunlop et al., 2015; Rosenberg et al., 2015; Chen et al., 2016), bei denen das physische Verhalten durch Geräte, sogenannte Akzelerometer (genaue Beschreibung siehe Kapitel 1.6, S. 21ff.), im häuslichen Umfeld erfasst wurde. Die ADL-Funktionen wurden durch Fragebögen erfasst. Rosenberg und Mitarbeiter stellten bei 307 amerikanischen, Dunlop und Mitarbeiter bei 2286 amerikanischen und Chen und Kollegen bei 1634 japanischen älteren Probanden einen Zusammenhang zwischen dem im häuslichen Umfeld objektiv gemessenen inaktiven physischen Verhalten und den ADL-Beeinträchtigungen fest (Dunlop et al., 2015; Rosenberg et al., 2015; Chen et al., 2016). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass objektive sensorbasierte Verfahren die ADL-Funktionen grundsätzlich abbilden können. Im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren haben sie den Vorteil, dass sie objektiv, kostengünstig und in der häuslichen Umgebung anwendbar sind (Hobert et al., 2014). Damit stellen sie eine vielversprechende neue Möglichkeit dar, die ADL-Funktionen der Patienten im häuslichen Umfeld abzubilden.

#### **1.4 Physisches Verhalten**

Bereits in der Antike stellte der Corpus Hippocraticum einen Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und Gesundheit fest (Sticker and Kapferer, 1933). Heute sind gesundheitsfördernde Auswirkungen von aktivem physischen Verhalten auf die Gesamtmortalität (Samitz et al., 2011), die Lebensqualität und auf diverse Krankheitsbilder nachgewiesen (vgl. Samitz, 2002).

#### 1.4.1 Physisches Verhalten und die PD

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre stützen die Annahme, dass das physische Verhalten die Pathogenese der PD modulieren kann, auch auf zellulärer Ebene (vgl. Kapitel 1.1.3, S. 2): So wurden in Tierexperimenten mit Mäusen Hinweise gefunden, dass aktives physisches Verhalten den neurodegenerativen Prozess direkt beeinflusst (Petzinger and Jakowec, 2012). Auch zeigt aktives physisches Verhalten im Muskelgewebe von älteren Probanden einen positiven Effekt auf die Mitochondrienfunktion (z.B. (Tang et al., 2006) ) und hat anti-oxidative Effekte (Parise, Brose, et al., 2005; Parise, Phillips, et al., 2005). In epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien wurden auf mehreren Ebenen Hinweise auf eine gesundheitsfördernde Wirkung von aktivem physischen Verhalten gefunden: Zunächst scheint auf präventiver Ebene aktiveres physisches Verhalten das Erkrankungsrisiko für die PD zu verringern (Earhart and Falvo, 2013). Darüber hinaus zeigten mehrere Studien, dass auf therapeutischer Ebene eine Assoziation zwischen Trainingsprogrammen und besserer Lebensqualität, Gehfähigkeit, Balance, Kraft, Flexibilität und kardiovaskulärer Belastbarkeit besteht (vgl. Keus et al., 2007; Kwakkel et al., 2007; Dibble et al., 2009). Lord und Mitarbeiter beschrieben ein inaktiveres physisches Verhalten bei neu diagnostizierten PD-Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen (Lord, Godfrey, et al., 2013). Dies deutet darauf hin, dass Abweichungen des physischen Verhaltens bereits sehr früh im Krankheitsprozess der PD auftreten. Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen physischem Verhalten und der Entwicklung von kognitiven Symptomen bei PD liegen derzeit keine eindeutigen Ergebnisse vor (Earhart and Falvo, 2013), es wurde jedoch eine Verbesserung der kognitiven Leistung bei therapeutischen Interventionen zur Steigerung von physischer Aktivität beschrieben (Cruise et al., 2011; Ridgel et al., 2011; vgl. Kapitel 1.2.6, S. 13).

#### 1.4.2 Physisches Verhalten und Kognition

Auch wenn in den letzten Jahren auf Grund von einer großen Heterogenität der Langzeitergebnisse das Ausmaß des Einflusses der physischen Aktivität verstärkt diskutiert wurde (vgl. Prince, 2014), haben viele epidemiologische Studien und Metaanalysen bei der AD gezeigt, dass aktives physisches Verhalten das Demenzrisiko senkt und den kognitiven Abbau verlangsamt (vgl. u.a. Hamer and Chida, 2009; Ahlskog et al., 2011; Sofi et al., 2011; Barnett et al., 2013). Auch auf kausaler Ebene wurden Hinweise auf einen gesundheitsfördernden Effekt gezeigt: Studien mit cMRT-Bildgebung zeigten

eine Assoziation zwischen aktivem physischen Verhalten und erhöhtem bzw. erhaltenem Volumen im Hippocampus und der grauen Substanz (Makizako et al., 2014; Doi et al., 2015, vgl. Tabelle 1.7, S. 29). Tierexperimente zeigten die plastizitätsfördernde und neuroprotektive Wirkung von körperlichem Training bei AD (vgl. Hamer and Chida, 2009; Ahlskog et al., 2011; Sofi et al., 2011; Barnett et al., 2013).

## **1.5 Messung von physischem Verhalten**

### **1.5.1 Beschreibung von physischem Verhalten**

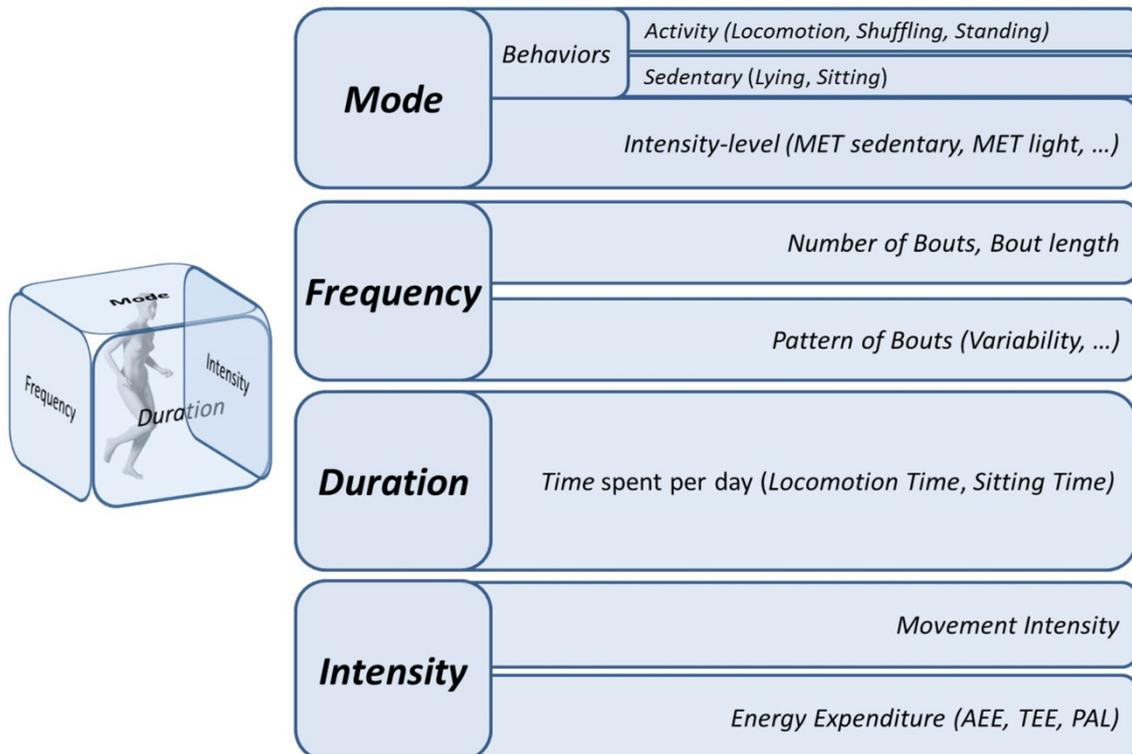
Forschungsstudien zum physischen Verhalten weisen eine große Vielfalt an Begriffen, Parametern und Definitionen auf, die häufig keinen einheitlichen Standards folgen (Bussmann and Berg-Emons, 2013). In der deutschsprachigen Literatur aggravieren Übersetzungen dieses Problem. Da dies zu relevanten Missverständnissen führen kann, werden in dieser Arbeit durchgehend die gängigen englischen Begriffe verwendet. Sie werden durch *kursive Schrift* hervorgehoben und bei der erstmaligen Verwendung erklärt und übersetzt. Zudem ist in diesem Kapitel dieser Arbeit das Konzept der Nomenklatur erläutert. Im Methodenteil dieser Arbeit sind alle Begriffe detailliert beschrieben, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden (Kapitel 2.5.2 ,S. 40 ff.).

#### **1.5.1.1 *Physical Activity* und *Physical Behavior***

Carl Caspersen veröffentlichte 1985 eine Definition von *Physical Activity* (Physische Aktivität): „Physische Aktivität ist definiert als jede Form der durch Skelettmuskeln bewirkten Körperbewegung, die unter Energieverbrauch erzeugt wird.“ (aus dem Englischen, Caspersen et al., 1985, S. 126). Viele Jahre diente der Begriff *Physical Activity* als Oberbegriff für die Erforschung des physischen Verhaltens mit Schwerpunkt auf aktiven Verhaltensweisen. Mit dem wachsenden Interesse auch inaktive Verhaltensweisen zu erforschen, wurde der Begriff *Physical Behavior* (physisches Verhalten) eingeführt, welcher als Oberbegriff das ganze Spektrum zwischen kompletter Inaktivität und extrem anstrengenden Bewegungen umfasst (vgl. Bussmann et al., 1998) und auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wird.

#### **1.5.1.2 Konzepte zur quantitativen Beschreibung von physischem Verhalten**

*Physical Behavior* kann durch vier grundlegende Dimensionen beschrieben werden: (Art), *Frequency* (Häufigkeit), *Duration* (Dauer) und *Intensity* (Intensität) (Montoye et al., 1996; Samitz et al., 2011; ACSM, 2013; siehe Abbildung 1.4).



**Abbildung 1.4: Dimensionen des *Physical Behavior*.** Teilweise orientiert an Montoye und Kollegen (1996), Samitz und Kollegen (2011) und American College of Sports Medicine (ACSM, 2013). AEE, Activity related Energy Expenditure; MET, Metabolic Equivalent of Task; PAL, Physical Activity Level; TEE, Total Energy Expenditure.

Diese Oberbegriffe werden, je nach Messmethode und Forschungsfeld, in diverse Unterbegriffe untergliedert. In dem für diese Arbeit relevanten Forschungsgebiet sind folgende Untergliederungen üblich (vgl. auch Abbildung 1.4):

*Mode* beschreibt, welche Art von physischem Verhalten ausgeführt wird. Es wird zwischen *Activity* (aktives physisches Verhalten) und *sedentary Behavior* (inaktives physisches Verhalten) unterschieden. *Activity* kann weiter in *Locomotion* (Gehen), *Shuffling* (langsame Bewegung) und *Standing* (Stehen) unterteilt werden. Das *Sedentary Behavior* wird wiederum in *Sitting* (Sitzen) und *Lying* (Liegen) untergliedert. Der Begriff *sedentary* wird parallel jedoch auch als Adjektiv verwendet und bezeichnet hier einen definierten Energieverbrauch (1-1,5 *METs*, vgl. Kapitel 1.5.1.3, S. 19), was das Problem einer uneinheitlichen Nomenklatur beispielhaft aufzeigt (vgl. Bussmann and Berg-Emons, 2013). Alternativ zu einer phänomenologischen Einteilung kann die Dimension *Mode* auch nach unterschiedlichen Intensitäts-Leveln unterteilt werden. Hierbei sind die *MET-Categories* (vgl. Kapitel 1.5.1.3, S. 19) üblich.

*Frequency* beschreibt die zeitliche Dimension des *Physical Behavior*. Die gesamte Messzeit kann durch eine bestimmte Anzahl von *Bouts* (Zeitspannen/ Phasen) unter-

schiedlicher *Behaviors* untergliedert werden. Macht ein Proband beispielsweise einen Mittagsschlaf von einer halben Stunde, so entspricht dieser einem *Bout* mit einer *Bout length* (Länge einer Zeitspanne) von 30 Minuten. Das Verteilungsmuster der *Bouts* wird als *Pattern* bezeichnet. Hier werden beispielsweise Koeffizienten zwischen verschiedenen Tagesanteilen oder die Variabilität von *Bout lengths* berechnet (z.B. Chastin and Granat, 2010; Rochester et al., 2012).

*Duration* beschreibt, wie lange ein *Behavior* in der Messzeit insgesamt ausgeführt wird, z.B. als Summe aller *Bouts* eines Tages (z.B. *Locomotion Time*). Die Beschreibung kann mit absoluten Werten (z.B. 1 Stunde) oder relativ auf die Messperiode, z.B. als Anteil des Tages (Tagesanteil), erfolgen (siehe Abbildung 1.4, S. 18).

*Intensity* beschreibt, mit welchem Kraftaufwand und welchem Energieverbrauch ein *Behavior* ausgeführt wird. Die Werte werden absolut oder relativ angegeben.

### 1.5.1.3 Energy Expenditure (EE, Energieverbrauch)

Die *Total Energy Expenditure, TEE* (Gesamter Energieverbrauch) eines Menschen setzt sich aus der *Basal Metabolic Rate, BMR* (Grundenergieumsatz), der *Diet Induced Thermogenesis, DIT* (nahrungsinduzierte Thermogenese), die ca. 10% der *TEE* ausmacht, und der *Activity related Energy Expenditure, AEE* (Leistungsumsatz) zusammen (Westerterp, 2004). Für eine bessere Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus Fragebögen hinsichtlich der *EE*, wurde die Einheit *Metabolic Equivalent of Task, MET* (Metabolisches Äquivalent) definiert und verschiedene Aktivitäten damit klassifiziert (siehe Tabelle 1.4): 1 *MET* ist demnach definiert als die *EE*, die bei ruhigem Sitzen durchschnittlich anfällt und  $1 \frac{\text{kcal}}{\text{kg}\cdot\text{h}}$  beträgt (Ainsworth et al., 1993, 2000, 2011).

**Tabelle 1.4: Klassifikation des *Physical Behavior* nach *Metabolic Equivalent of Task (MET)*.** Nach Ainsworth und Kollegen (1993, 2000, 2011).

<i>METs</i>	Beschreibung
1.0	Ruhiges Liegen und Fernsehen schauen
1.3	ruhiges Sitzen, allgemein
1.3	Ruhiges Stehen, in einer Schlange stehen
2.0	Gehen, während der Hausarbeit
3.5	Gehen, 4,51 km/h bis 5,15 km/h , moderate Geschwindigkeit, fester Untergrund

Dieser Definition folgend wurden verschiedene *MET-Categories* (Intensitätskategorien) für Erwachsene definiert (siehe Tabelle 1.5): Sedentary (inaktiv; Pate et al., 2008; Patel et al., 2010), light (leicht intensiv; Freedson and Miller, 2000; Pate et al., 2008; Tudor-Locke et al., 2009), moderate (mäßig intensiv; Freedson and Miller, 2000; Pate et al., 2008) und vigorous (stark intensiv; Freedson and Miller, 2000; Pate et al., 2008).

**Tabelle 1.5: Definition und Übersetzung der *MET-Categories*.** Adaptiert aus Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2008) und Pate und Kollegen (2008).

<i>MET-Category</i>	<i>Sedentary</i>	<i>Light</i>	<i>Moderate</i>	<i>Vigorous</i>
<b>Intensitätslevel</b>	inaktiv	leicht intensiv	mäßig intensiv	stark intensiv
<b><i>METs</i></b>	1,0-1,5	1,6-2,9	3,0-5,9	> 6

MET, Metabolic Equivalent of Task, Metabolisches Äquivalent.

Ein entscheidender Nachteil der *MET*-Klassifikation ist, dass sie auf einer fest definierten *BMR* beruht, die jedoch keinesfalls für alle Menschen gleichermaßen zutreffend ist. So haben Frauen eine geringere (vgl. Ainsworth et al., 2011) und Kinder eine deutlich höhere *BMR* (vgl. Harrell et al., 2005). Aus diesem Grund wurde ein Konzept entwickelt, das auf der Basis von demographischen Daten die *BMR* einer Person oder Personengruppe abschätzt und die *EE* im Verhältnis dazu beschreibt: Die *EE* wird somit relativ zur individuellen *BMR* als *Physical Activity Level, PAL* (körperlicher Aktivitätsindex) beschrieben und einzelne *Behaviors* wiederum können mit der *Physical Activity Ratio, PAR* (physischer Aktivitätsquotient) beschrieben werden (James et al., 1990).

### 1.5.2 Erfassung von physischem Verhalten mit Fragebögen

Die Erfassung von physischem Verhalten durch Fragebögen oder während eines Anamnesegesprächs weist große Nachteile auf: So kann eine Untersuchung durch den behandelnden Arzt nur eine minimale Zeitspanne aus dem gesamten Alltagsleben des Patienten erfassen (vgl. Maetzler et al., 2013). Außerdem tendieren Probanden zu sozial erwünschten Antworten (Ward et al., 2005), die Beurteilung der Intensität von physischem Verhalten ist somit sehr subjektiv (Shephard, 2003) und kognitive Defizite können die Ergebnisse stark verfälschen (Rikli, 2000). Zudem sind qualitative Aspekte, wie beispielsweise Parameter der Dimension *Frequency*, mit diesen Methoden vergleichbar schlecht zu erfassen (Davis and Fox, 2007). Aus diesen Gründen haben sich in den

letzten Jahren technische Methoden zur Erfassung von physischem Verhalten rasch verbreitet (vgl. Hobert et al., 2014).

## **1.6 Messung von physischem Verhalten mit Sensoren**

Das Forschungsfeld der Messung des ambulanten *Physical Behavior* weist diverse sensorbasierte Methoden auf, welche sich in Hardware (Sensoren) und Software (Algorithmen) unterscheiden (Bruin et al., 2008). Deshalb sollen im Folgenden die gängigen Methoden und grundsätzlichen Funktionsprinzipien kurz erläutert werden.

### **1.6.1 Hardware**

#### **1.6.1.1 Aktigraphie**

Diese gängige Methode basiert auf piezoelektrischen Akzelerometern (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f. und Tabelle 1.7, S. 29). Es werden Beschleunigungen aktiv ohne Stromverbrauch detektiert, sodass relativ lange Aufnahmezeiten möglich sind (Bonomi, 2011). Die Lagebestimmung zur Gravitationsachse kann jedoch nicht erfasst werden (Chen and Bassett, 2005). Die Menge der gemessenen Beschleunigungen wird in *Activity Counts* (Anzahl an Aktivitäten) angegeben und beschreibt somit vorrangig die Dimensionen *Intensity* und *Duration* des gemessenen *Physical Behavior*. Anstatt der *MET-Categories* (Tabelle 1.5, S. 20) werden in manchen Forschungsarbeiten mit diesen Sensoren teilweise andere Begriffe verwendet: *Light Physical Activity (LPA, geringe Aktivität)* anstatt von *MET light*, *Moderate Physical Activity (MPA, moderate Aktivität)* anstatt von *MET moderate*, *Vigorous Physical Activity (VPA, starke Aktivität)* anstatt von *MET vigorous* oder auch *Moderate to Vigorous Physical Activity (MVPA, moderate bis starke Aktivität)* als Kombinationsparameter von *MET moderate* und *MET vigorous*.

#### **1.6.1.2 Kalibrierte Akzelerometrie**

Piezoresistive oder piezokapazitive Akzelerometer ermöglichen zusätzlich zur Beschleunigungsmessung eine Lagebestimmung im dreidimensionalen Raum, sind jedoch passive Sensoren und verbrauchen dadurch kontinuierlich Energie (Bao, 2000). Somit sind genauere, aber kürzere Messungen möglich (Fahrenberg et al., 2012). Es wurden bereits zahlreiche Validierungsstudien von verschiedenen Geräten unterschiedlicher Hersteller durchgeführt (z.B. Rikli, 2000; Pitta et al., 2005; Salarian et al., 2007; Van Hees et al., 2009; Murphy, 2009; Dijkstra et al., 2010b; Speelman et al., 2011; Erickson et al., 2013; Groot and Nieuwenhuizen, 2013; Andersson et al., 2014; Fokkenrood et al.,

2014). Zur korrekten Lagebestimmung werden die Sensoren mit Hilfe der Gravitationsachse kalibriert, weshalb manche Autoren diese Generation der Akzelerometer mit dem Begriff „kalibrierte Akzelerometrie“ beschreiben (Fahrenberg et al., 2012).

### 1.6.2 Software

Vor der Messung wird eine Abtastrate definiert. Diese beschreibt die Häufigkeit, mit der die auf den Sensor wirkende Beschleunigung gemessen wird. Um eine Bewegung korrekt zu ermitteln, muss die Abtastrate folglich mindestens die doppelte Frequenz der Bewegung aufweisen (sog. Nyquist-Kriterium nach Shannon, 1949). Eine höhere Abtastrate ermöglicht somit die Detektion von hochfrequenten Bewegungen, verringert jedoch die Aufnahmezeiten.

Auch Einflussfaktoren, wie z.B. Magnetfelder umgebender Elektronik oder die Vibrationen eines Automotors wirken auf die Sensoren. Aus diesem Grund werden Filter angewandt, die für menschliche Bewegungen unwahrscheinlich niedrige oder hohe Frequenzen ausblenden (Chen and Bassett, 2005). Diese Filter sind jedoch mit Bedacht zu wählen: Blenden sie zu wenige Frequenzen aus, können Störfaktoren die Messung beeinflussen, blenden sie jedoch zu viele Frequenzen aus, können Teile von Bewegungen nicht detektiert werden. Dies wurde bei *Behaviors* mit sehr geringer *Intensity* beschrieben (Hendelman et al., 2000; Swartz et al., 2000), sodass sich daraus geräteabhängige Limitationen ergeben können (vgl. Kapitel 4.3.2.2, S. 71 f.).

Nach der Messung berechnen Algorithmen aus den Rohdaten einzelne Parameter. Diese beruhen grundsätzlich auf den folgenden zwei Prinzipien: Definierte Schwellenwerte (Jain et al., 1996) und Vergleichsmuster (Fahrenberg et al., 1997). So kann beispielsweise eine Differenzierung zwischen Stehen und Gehen erstens auf definierten Schwellenwerten (siehe auch Abbildung 1.5, S. 23) und zweitens auf der Detektion eines typischen „Loslauf“- bzw. „Zum-Stillstand-kommen“-Musters beruhen. Die Definition von Kriterien und Algorithmen kann dabei nicht für jedes *Behavior* und jeden Probanden perfekt sein, was zu geräteabhängigen Limitationen der Methode führen kann (vgl. Kapitel 4.3.2.2, S. 71 f.). Da jede Beschleunigung eine Kraft benötigt, ermöglichen Beschleunigungsmessungen direkte Rückschlüsse auf die Kraftaufwendung. Durch validierte Algorithmen, welche die demographischen Daten des Probanden mit einbeziehen, kann dann der Kalorienverbrauch abgeschätzt werden (vgl. Kapitel 1.5.1.3, S. 19 ff. und Kapitel 2.5.2.3, S. 41 f.).

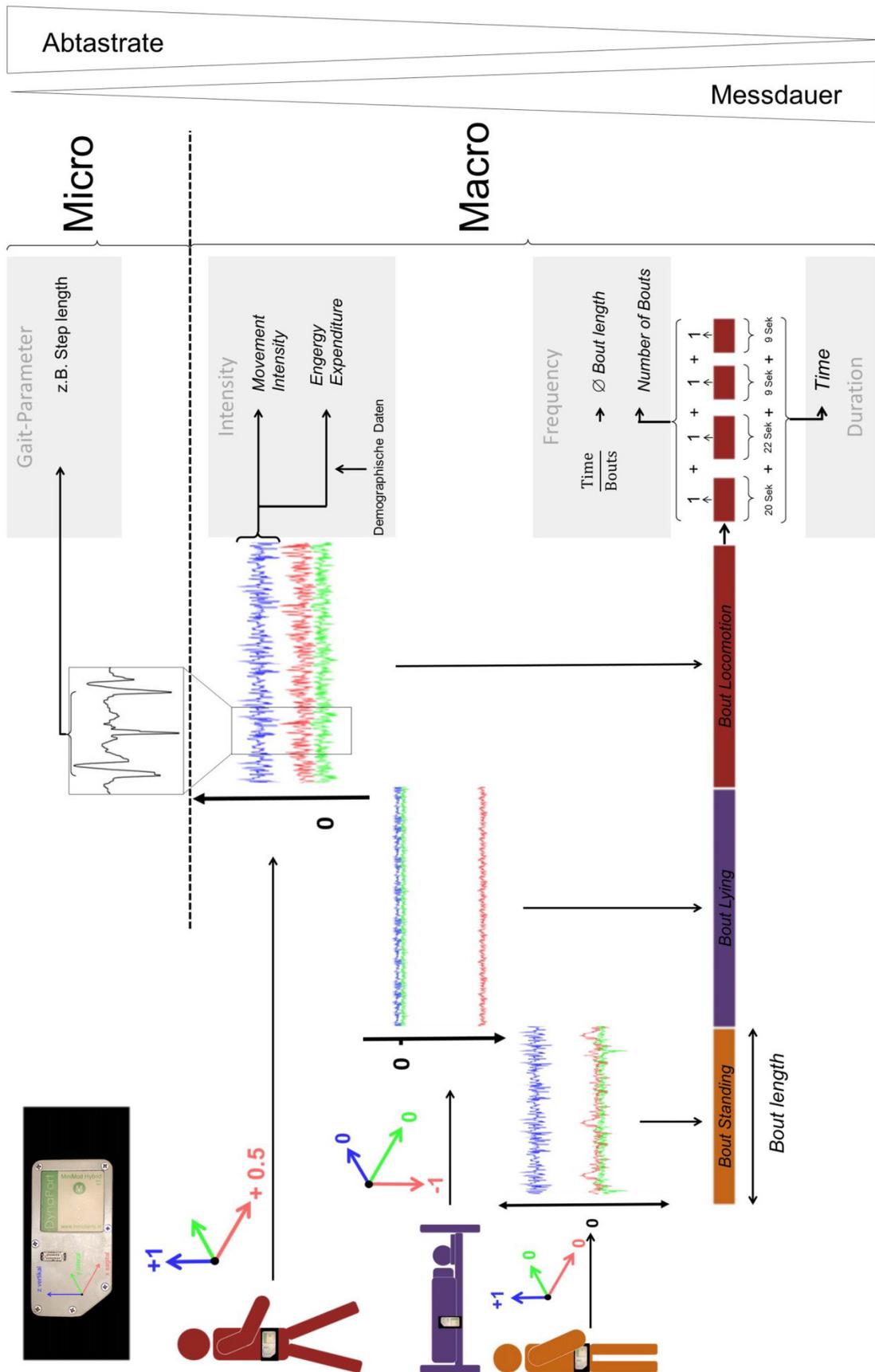


Abbildung 1.5 Schematische Darstellung von Messsignalen und den daraus gewonnenen Parametern. Adaptiert aus Lord, Galna und Mitarbeiter (2013).

### 1.6.3 Mikro- und Makro-Ebene

Aus dem vorherigen Kapitel wird deutlich, dass besonders die Akkulaufzeit der Geräte die Genauigkeit und Dauer der Messungen limitiert. Aus diesem Grund haben sich Akzelerometer-Messungen bei PD besonders in zwei unterschiedlichen Forschungsgebieten etabliert. Das eine Gebiet erforscht die sog. Mikro -Ebene und konzentriert sich auf die Erforschung exakter Bewegungsmuster einzelner Körperteile (z.B. Schrittlänge, Tremor der Hand, etc.) mit Hilfe von möglichst genauen, aber relativ kurzen Akzelerometer-Messungen. Das andere Gebiet erforschte die Marko-Ebene und konzentriert sich auf das *Physical Behavior* mit Hilfe von ungenaueren, aber relativ lang andauernden Akzelerometer-Messungen (siehe Abbildung 1.5, S. 23). Mit der zunehmenden Weiterentwicklung, besonders in Bezug auf die Sensorgröße und die Akkulaufzeit, könnten sich beide Forschungsgebiete zusehends aneinander annähern und es könnte sich eine umfassende Methode etablieren (vgl. Patel et al., 2012; Lord, Galna, et al., 2013; Maetzler et al., 2013), Besonders in der Parkinson-Forschung sind die Möglichkeiten und Vorteile einer umfassenden Methode vielversprechend (Maetzler et al., 2013). Da diese Vereinigung jedoch erst mittelfristig umgesetzt wird, konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die Makro-Ebene.

## 1.7 Studienlage zum Ambulanten Bewegungsprofil

### 1.7.1 Ambulantes Bewegungsprofil bei der PD

Auf der Mikro-Ebene konnten bereits in der Prodromalphase leichte Veränderungen der Bewegungsmuster detektiert werden (vgl. Maetzler and Hausdorff, 2012).

Auf der Makro-Ebene wurden bislang besonders Parameter der Dimensionen *Duration* und *Intensity* untersucht (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.). Eine Untersuchung mit Fragebögen im Rahmen der *Longitudinal Aging Study Amsterdam* mit 699 Patienten mit PD und 1959 Kontrollen zeigte eine Reduktion des aktiven *Physical Behavior* bei Patienten mit PD um 24% (Nimwegen et al., 2011). Auch objektive Messungen zeigten eine relevante Reduktion des aktiven *Physical behavior* von Patienten mit PD im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen auf (Tabelle 1.6, S. 25f.). Diese Reduktion stellte sich besonders bei aktiveren *Behaviors* als ausgeprägter dar (Lord, Godfrey, et al., 2013).

**Tabelle 1.6: Übersicht wichtiger Studienarbeiten zum *Physical Behavior* von Patienten mit Parkinson-Erkrankung.**

<b>Autoren</b>	<b>Assessment</b> [Message / Sensorposition]	<b>Kohorte</b>	<b>PA bei PD</b>	<b>Weitere Parameter bei PD</b>	<b>Einflussfaktoren auf geringere PA bei PD</b>
		[PD/KO]	PD		
Nimwegen et al., 2011	Fragebogen (LAPAQ)	699 / 1959	↓	∅	Weiblich, Gehleistung↓, ADL↓, UPDRS↓, Angst vor Stürzen↑, Angst↑, Depression↑, Stürze↑
Hilten, Hoogland, Velde, Middelkoop, et al., 1993	5 tagsüber / Handgelenk	69 / 59	↓	∅	Krankheitsschwere (UPDRS)
Hilten, Hoogland, Velde, Van Dijk, et al., 1993	5 tagsüber / Handgelenk	65 / 58	↓	abgeflachte Tageskurve	Krankheitsschwere (UPDRS)
Hilten et al., 1995	5 tagsüber / Handgelenk	60 / 100	↓	∅	∅
Toth et al., 1997	10 / Doubly-labeled-water-Technik	16 / 46	∅	Aktivitätsbezogene EE ↓	
Dunnewold et al., 1998	1 / Hüfte	50 / 43	↓	Lying ↑, Standing/walking ↓, Intensity ↓	Männlich
Busse et al., 2004	7 / Oberes Sprunggelenk	10 / 10	↓	∅	∅
Saito et al., 2004	43 / Handgelenk	13 / 7	↓	Aktivitätsbezogene EE ↓	Krankheitsschwere (UPDRS), unzureichende Medikation

Fortsetzung der Tabelle siehe S. 26

**FortsetzungTabelle 1.6: Übersicht wichtiger Studienarbeiten zum *Physical Behavior* von Patienten mit Parkinson-Erkrankung.**

Autoren	Assessment [Messtage/ Sensorposition]	Kohorte PA bei PD	Weitere Parameter bei PD	Einflussfaktoren auf geringere PA bei PD
Rochester et al., 2006	1 / Sternum + Oberschenkel	29 / 10	n.s.	morgendlicher Start verzögert, verminderte Aktivitätsmaximalma Ø
Skidmore et al., 2008	2 / Oberes Sprunggelenk	26 / 0	Ø	Krankheitsschwere (UPDRS)
Elbers et al., 2009	84 (8h/d) / Sternum + Oberschenkel	153 / 0	Ø	Fatigue
Chastin et al., 2010	7 / Oberschenkel	17 / 17	n.s.	<i>Bout length sedentary (Lying+Sitting)</i> ↑ Ø
Cavanaugh et al., 2012	7 / Oberes Sprunggelenk	33 / 0	Ø	<i>Moderate to vigorous Intensity</i> ↓
Dontje et al., 2013	7 / Hals+Hüfte+Hosentasche	585 / 0	Ø	Alter↑, Weiblich, Körperliche Verfassung↓, Kognition↓
Lord, Godfrey, et al., 2013	7 / Oberschenkel	89 / 97	↓	<i>Bout length Walking</i> ↓ Alter↑, sturzassoziierte Selbstwirksamkeit↓, Timed chair-stand Test↓, Ganggeschwindigkeit↓, Krankheitsschwere (UPDRS)

Ø, keine Angaben; ↑, vermehrt; ↓, vermindert; ADL, Aktivitäten des täglichen Lebens; EE, Energieverbrauch; KO, Kontrollen; LAPAQ, Longitudinal Aging Study Amsterdam Physical Activity Questionnaire; n.s.; kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; PA, Physische Aktivität; PD, Parkinson-Erkrankung; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Eine Studie erfasste auch die *Duration* verschiedener Körperpositionen und konnte im Vergleich zu 43 gesunden Personen, bei 50 PD Patienten größere Anteile des Tages in liegender Position und kleinere Anteile in aufrechter Position feststellen (Dunnewold et al., 1998).

Als Einflussfaktoren für ein inaktiveres physisches Verhalten bei PD wurden generell folgende Faktoren identifiziert (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.): Epidemiologische Faktoren (Höheres Alter), motorische Faktoren (zunehmende motorische Krankheitsschwere, Tremordominanz-Typ, schlechte Gehleistung, schlechte körperliche Verfassung, schlechte Balance, Vorkommen von Stürzen, langsames Aufstehen von einem Stuhl und geringe Laufgeschwindigkeit), nicht motorische Faktoren (Beeinträchtigungen der ADL-Funktionen, schlechtere Kognition, Angst vor Stürzen, Angst, Depression, Fatigue, und geringere Selbstwirksamkeit). Der Einfluss des Geschlechts auf das *Physical Behavior* ist aufgrund einer widersprüchlicher Studienlage derzeit noch ungeklärt (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.).

Die Dimension *Frequency* des *Physical Behavior* wurde bislang nur in einzelnen Studien untersucht: Studien von Hilten und Mitarbeitern (Hilten et al., 1993) untersuchten die physische Aktivität im Tagesverlauf. Sie zeigten, dass besonders Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien weniger physische Aktivität in den ersten zwei Morgenstunden aufzeigten und auch im Tagesverlauf eine abgeflachte Aktivitätskurve im Vergleich zu weniger schwer betroffenen PD Patienten und gesunden Kontrollpersonen aufweisen (Hilten et al., 1993). Ergebnisse von Chastin und Kollegen (Chastin et al., 2010) deuten auf längere inaktive *Bouts* bei PD Patienten hin. Lord und Mitarbeiter (Lord, Godfrey, et al., 2013) berichteten, dass in einer Kohorte von 89 Parkinsonpatienten und 97 gesunden Personen PD Patienten kürzere *Bouts* des *Behaviors Walking* (Gehen) aufwiesen als das Kontrollkollektiv.

### 1.7.2 Ambulantes Bewegungsprofil bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen

Das sogenannte Dual-Task-Paradigma (Abernethy, 1988) deutet auf eine enge Assoziation zwischen höheren kognitiven Leistungen und Bewegungsabläufen hin: Wenn Personen aufgefordert werden gleichzeitig zu Gehen und eine kognitive Aufgabe auszuführen (z.B. Subtraktion in 7er Schritten), sinkt die Leistung in einer oder beiden Aufgaben im Vergleich zur Ausführung der Einzelaufgaben. Die objektive Bewe-

gungsmessung dieses Phänomens auf der Mikro-Ebene konnte zu dieser Assoziation wichtige Erkenntnisse beitragen und führte dadurch zu einer genauen Erforschung der Mikroebene des *Physical Behavior* von kognitiv eingeschränkten Patienten (vgl. (Amboni et al., 2013).

Zur genauen Charakterisierung der Makro-Ebene wurden bislang nur relativ wenige Studien mit objektiven Messmethoden durchgeführt. Wie aus der Ergebnisübersicht zu diesen Studien in Tabelle 1.7 (S. 29) ersichtlich wird, deuten die Ergebnisse auf einen starken Zusammenhang zwischen der Kognition und dem *Physical Behavior* hin. Die genaue Charakterisierung, welche kognitiven Domänen mit welchen physischen Parametern bei Patienten mit Demenz korrelieren, wurde bislang jedoch nicht abschließend geklärt. So zeigten fast alle Studien eine Assoziation des *Physical Behavior* zur Aufmerksamkeit, den Exekutiven Funktionen und den Visuell-räumlichen Leistungen (Brown et al., 2012; Wilbur et al., 2012; siehe Tabelle 1.7, S. 29), die Assoziation zur Gedächtnisleistung konnte jedoch seltener gezeigt werden (Buchman et al., 2008; siehe Tabelle 1.7, S. 29). Um diesen Sachverhalt zu klären, bedarf es daher noch weiteren Forschungsarbeiten zu diesem Thema.

**Tabelle 1.7: Studienarbeiten zum Physical Behavior (Messung mittels Aktigraphie) und Kognition bei älteren Personen und Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI).** Hochgestellte Nummern zeigen ggf. isolierte Korrelation zw. einzelnen Bewegungsparametern und einzelnen kognitiven Tests/ Testdomänen.

Autoren	Assessment [Messtage / Sensorposition]	Kohorte	PA Parameter	Korrelation von geringerer PA mit der Beeinträchtigung in kognitiven Testdomänen	Weitere Korrelationen mit geringer PA
Barnes et al., 2008	3 / Handgelenk	2736 (♀)	Activity Counts	MMSE, TMT B	∅
Buchman et al., 2008	10 / Handgelenk	521	Activity Counts	MMSE, Episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Benenn- (BNT) und Leseleistung (Reading Test), Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit (Stroop-Test), Semantik, Visuell-räumliche Leistung	∅
Wilbur et al., 2012	7 / Hüfte	174	LPA <sup>1</sup> , MVPA <sup>2</sup> , Activity counts <sup>3</sup>	Wortflüssigkeit <sup>1,2,3</sup> , Aufmerksamkeit (Stroop-Test) <sup>1</sup>	∅
Brown et al., 2012	7 / Handgelenk	217	Maxima der Activity Counts	Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Visuell-räumliche Leistung	∅
Doi et al., 2015	14 / Hüfte	323 (MCI)	LPA <sup>1</sup> MVPA <sup>2</sup>	∅	Läsionen weiße Substanz <sup>1+2</sup> , Himmatrophie <sup>2</sup>
Makizako et al., 2014	14 / Hüfte	310 (MCI)	MPA	Wortflüssigkeit	Hippocampusvolumen

∅, keine Aussage getroffen; ♀, Frauen; ADL, Aktivitäten des täglichen Lebens; BNT, Boston Naming Test; LPA, Light Physical Activity = leicht intensive Physische Aktivität; MCI, leichte kognitive Beeinträchtigung; MMSE, Mini-Mental-Status-Test; MPA, Moderate Physical Activity = mäßig intensive Physische Aktivität; MVPA, Moderate to Vigorous Physical Activity = mäßig bis stark intensive Physische Aktivität; PA, Physical Activity, Physische Aktivität; TMT B, Trail Making Test Teil B.

Studien zum Schlaf-Wach-Rhythmus zeigten gesteigerte nächtliche Aktivität bei Probanden mit Demenz (Harper et al., 2001; Volicer et al., 2001; Hatfield et al., 2004; Paavilainen et al., 2005; Kuhlmei et al., 2013). Aufgrund der Tagesschläfrigkeit (Hatfield et al., 2004), ist bei dementen Patienten ein stärker frakturiertes Inaktivitäts-/Aktivitäts-Muster am Tag zu beobachten (Harper et al., 2001; Hatfield et al., 2004). Darüber hinaus konnten die Studien zum Schlaf-Wach-Rhythmus zeigen, dass demente Patienten eine abgeflachte Aktivitätskurve zeigen. Diese zeigt nicht nur eine reduzierte Gesamtaktivität, sondern auch ein Fehlen von Aktivitätsmaxima am Vormittag und am Nachmittag, wie sie bei gesunden Kontrollpersonen zu beobachten sind (Hatfield et al., 2004; Paavilainen et al., 2005). Die Variabilität zwischen einzelnen Messtagen ist jedoch hoch (Witting et al., 1990; Harper et al., 2001). Im Einklang mit dem bislang beschriebenen *Physical Behavior* zeigten Poehlman und Mitarbeiter (Poehlman and Dvorak, 1998, 2000) eine geringere *Energy Expenditure* in sowohl der aktivitätsunabhängigen, sowie der aktivitäts-abhängigen *Energy Expenditure* bei dementen Patienten im Vergleich zu gesunden Älteren.

Das *Physical Behavior* scheint jedoch auch in Abhängigkeit vom Schweregrad der Demenz bzw. dem Auftreten von psychiatrischen Begleitsymptomen zu variieren. Im Gegensatz zu Demenzformen mit ausgeprägter Apathie, können sich auch Formen mit Agitation und Aggression im Krankheitsverlauf entwickeln, welche dann eine gesteigerte Aktivität aufweisen (Nagels et al., 2006). In einer Studie von Satlin und Mitarbeitern wurden sogenannte *Pacer* (Umherlaufende, umtriebige demente Personen) charakterisiert, die ein stark aktives *Physical Behavior* aufwiesen (Satlin et al., 1991).

Bisher wurden folgende Einflussfaktoren für ein inaktiveres *Physical Behavior* bei kognitiv eingeschränkten Patienten identifiziert: Höheres Alter (James et al., 2012), höherer BMI (James et al., 2012), mehr depressive Symptomatik (James et al., 2012), schlechtere körperliche Verfassung bzw. schlechterer Gesundheitszustand (James et al., 2012), weniger agitiertes Verhalten und mehr Apathie (David et al., 2012; Kuhlmei et al., 2013; Merrilees et al., 2013; Zeitzer et al., 2013).

Insgesamt zeigten auch die Studien zum *Physical Behavior* bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen, dass bislang vor allem die Dimensionen *Intensity* und *Duration*, also die Quantität des *Physical Behavior*, untersucht wurden. Parameter der Dimension

*Frequency* des *Physical Behavior* wurden jedoch bislang unzulänglich erforscht. Die hier vorgestellte Studie soll zum Wissenserkenntnis in diesem Bereich beitragen.

### 1.7.3 Ambulantes Bewegungsprofil bei der PDD

Nach Kenntnisstand des Autors gibt es derzeit keine Studien über das *Physical Behavior* Profil von PDD oder PD-MCI. Bei Studien zum *Physical Behavior* von PD Patienten wurden Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen entweder a priori ausgeschlossen (Chastin et al., 2010; Lord, Godfrey, et al., 2013) oder die Kognition lediglich als Einflussvariable in Form des MMSE einbezogen. Hier berichtet eine Studie von Dontje und Mitarbeitern (Dontje et al., 2013, vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.) mit 467 inaktiven PD Patienten in relativ fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine Korrelation zwischen niedrigen Ergebnissen im MMSE und einem inaktiven *Physical Behavior*.

## 1.8 Fragestellung

Beeinträchtigungen der ADL-Funktionen stellen ein wichtiges Kriterium zur Diagnose der PDD dar. Insbesondere die ADL-Funktionen im häuslichen Umfeld können jedoch bislang nur über subjektive Aussagen der Patienten und deren Angehörigen beurteilt werden. Ein objektives und quantitatives Verfahren wäre deshalb wünschenswert. Die Messung des *Physical Behavior* mit Akzelerometern stellt hierfür als unkompliziertes und kostengünstiges Verfahren eine potentielle Methode dar.

Die vorliegende Pilotstudie soll klären, ob die objektive Messung des *Physical Behavior* einen Beitrag zur Diagnostik einer PDD leisten kann. Dafür sollen die folgenden Forschungsfragen beantwortet werden:

- Können die bisherigen Erkenntnisse über die Unterschiede im *Physical Behavior* zwischen PD Patienten und gesunden Kontrollpersonen auch mit der hier verwendeten Methode in einer heterogenen PD Kohorte reproduziert und gegebenenfalls erweitert werden?
- Welche Unterschiede in *Physical Behavior* Parametern zeigen sich zwischen PD Patienten mit beeinträchtigten ADL-Funktionen (PDD) im Vergleich mit den anderen kognitiven Subgruppen (PD-MCI und PD-NC)?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

#### 2.1.1 Rekrutierung und Kriterien zur Studienteilnahme

Insgesamt wurden 55 Patienten mit PD im Rahmen der DEMPARK/LANDSCAPE Studie (Balzer-Geldsetzer et al., 2011) untersucht. Die PD wurde gemäß den *United Kingdom Brain Bank (UKBB)*-Kriterien (Hughes et al., 1992) diagnostiziert, wobei das Vorkommen von PD bei einem Verwandten ersten Grades nicht als Ausschlusskriterium galt. Die Kontrollgruppe (KO) umfasste 18 Probanden und bestand aus Teilnehmern der Studie *Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's disease (PMPP)* (Liepelt-Scarfone et al., 2013). Die Kriterien für den Einschluss der Daten in die vorliegende Analyse können aus Tabelle 2.1 entnommen werden.

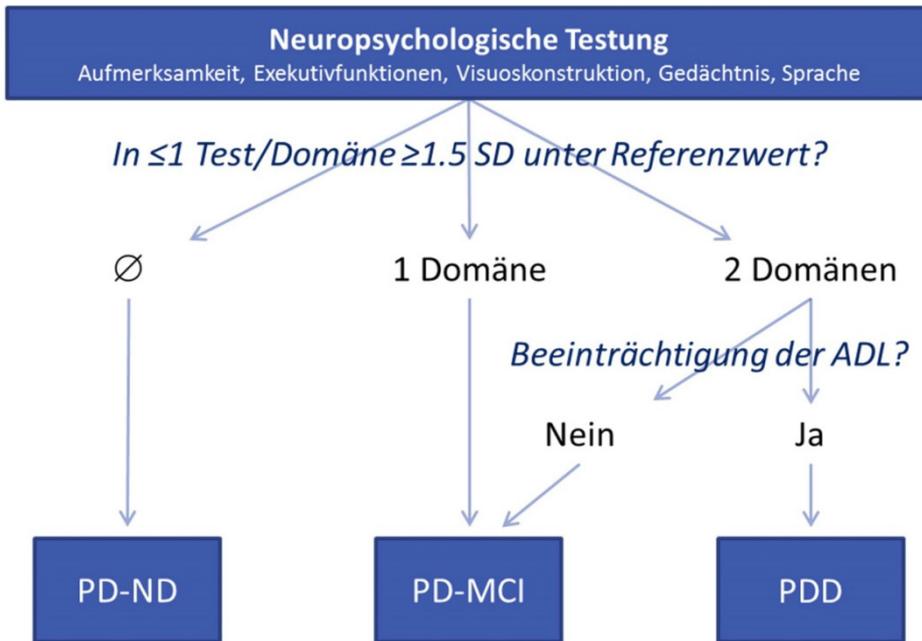
**Tabelle 2.1: Kriterien zur Studienteilnahme**

	<b>Einschluss</b>	<b>Ausschluss</b>
<b>PD (n=55)</b>	✓ Einverständnis zur Untersuchung	× Andere Erkrankungen des ZNS × Stattgefundene Operation auf Grund von PD
	✓ Alter zwischen 45 und 80 Jahren	× anamnestisch bekannter Medikamenten- oder Alkoholabusus
	✓ MMSE $\geq 18$	× Auftreten von Demenz innerhalb eines Jahres nach PD-Diagnosestellung
	✓ Deutsch als Muttersprache	
	✓ Adäquates bzw. korrigiertes Hör- und Sehvermögen	
<b>KO (n=18)</b>	✓ Alter > 50 Jahre	× Erkrankung des ZNS
	✓ Normoechogenität der Substantia Nigra	× Zeichen einer akuten psychiatrischen Erkrankung × anamnestisch bekannter Medikamenten- oder Alkoholabusus
	✓ Negative Familienanamnese für PD	× Frühere Einnahme von Cholinesterase-Inhibitoren oder Memantin
		× MMSE $\leq 24$ in Zusammenhang mit einem auf Demenz hinweisenden kognitiven Defizit

KO, Kontrollgruppe; MMSE, Mini-Mental-Status-Test; PD, Parkinson-Erkrankung; ZNS, Zentrales Nervensystem.

### 2.1.2 Einteilung der Untersuchungsgruppen

Die Probanden wurden für den ersten Gruppenvergleich in eine Kontrollgruppe (KO) und eine Gruppe mit allen PD Patienten (PD Total) eingeteilt. Für den zweiten Gruppenvergleich wurden alle PD Patienten in 3 kognitive Subgruppen untergliedert: PD ohne kognitive Beeinträchtigung (PD-NC), PD mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI) und PD mit Demenz (PDD; siehe Abbildung 2.1, S. 34). Die Einteilung wurde gemeinsam von dem Untersucher (Doktorand) und der betreuenden promovierten klinischen Neuropsychologin durchgeführt. Die Grundlage hierfür stellten einerseits die neuropsychologischen Testergebnisse und andererseits die anamnestische Einschätzung der ADL-Funktionen dar (siehe Kapitel 2.2, S. 34). Bei den neuropsychologischen Testergebnissen wurde eine Beeinträchtigung in den kognitiven Testdomänen Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Visuokonstruktion, Gedächtnis oder Sprache operationalisiert, indem ein Testergebnis in der jeweiligen Domäne unter einem Cut-off-Wert von  $\geq 1.5$  Standardabweichungen (SD) unter dem Referenzwert der Altersgruppe lag. Die Klassifizierung in PD-MCI erfolgte gemäß den modifizierten MCI-Kriterien von Petersen und Mitarbeitern (Winblad et al., 2004). Es wurde als PD-MCI eingestuft, wer in mindestens einem Test der soeben genannten kognitiven Domänen beeinträchtigt war. (vgl. auch Abbildung 2.1, S. 34 und Tabelle 1.3, S. 13). Die PDD-Gruppe wurde nach den Konsensusleitlinien von 2007 eingeteilt (Emre et al., 2007). Hier musste in mindestens je einem Test in zwei der oben genannten kognitiven Domänen eine Beeinträchtigung vorliegen. Zweitens musste von dem Patienten oder dem Angehörigen ein Defizit in den Alltagsaktivitäten (ADL) berichtet werden (vgl. Abbildung 2.1, S. 34). Erfüllte der Patient weder die Kriterien für PD-MCI noch für PDD, wurde er als PD-NC klassifiziert.



**Abbildung 2.1: Einteilung in kognitive Subgruppen.** ADL, Aktivitäten des täglichen Lebens; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-ND, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung; SD, Standardabweichung.

### 2.1.3 Zustimmung der Ethikkommission

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen gab ihre Zustimmung für die Durchführung dieser Arbeit (Projektnummer. 121/2009BO2). Jeder Proband gab sein informiertes mündliches und schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

## 2.2 Anamnese und Einschätzung der ADL-Funktionen

In einem personalisierten Interview mit dem Probanden und seinem Angehörigen wurden die aktuelle Medikamenteneinnahme, mögliche Anzeichen einer Depression und die ADL-Funktionen exploriert. Bei letzterem wurde differenziert, ob gegebenenfalls vorhandene Einschränkungen primär auf motorische oder kognitive Defizite zurückzuführen waren. Aus der Medikamentenanamnese zum Untersuchungszeitpunkt wurde die *Levodopa Equivalent Daily Dose* (Levodopa äquivalente Tagesdosis, LEDD) wie folgt berechnet: Die Dosis jedes dopaminerg wirkenden Medikamentes wurde nach Umrechnung mit einem wirkstoffspezifischen Umrechnungsfaktor (siehe Tabelle 2.2, S. 35) zu einer Gesamt-Tagesdosis addiert.

**Tabelle 2.2 Umrechnungsfaktoren zur Berechnung der LEDD (Levodopa Equivalent Daily Dose)**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Umrechnungsfaktor</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Umrechnungsfaktor</b>
Levodopa	1	Pergolid	100
Duodopa	1,11	Dihydroergocryptin (DHEC)	5
Pramipexole	100	Rasagelin	100
Ropinirol	20	Selegelin	10
Rotigotin	30	Amantadin	1
Peripedil	1	Apomorphin	10
Lisurid	100	Entacapon	0,2
Bromocriptin	10	Tolcapon	0,5
Cabergolin	66,67	Budipin	10

## **2.3 Neurologische Untersuchung**

Die neurologische klinische Untersuchung durch einen Arzt erfolgte verblindet zur anschließenden neuropsychologischen Testung. Zur Beurteilung der motorischen Krankheitsschwere wurden zwei weit verbreitete klinische Skalensysteme verwendet: Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (UPDRS III) stellt einen standardisierten körperlichen Untersuchungsbefund der Motorik mit Schwerpunkt auf Bewegung, Haltung und Muskeltonus dar (Fahn and Elton, 1987); Die H&Y klassifiziert die Krankheitsschwere anhand der klinischen Merkmale Motorik, Mobilität und posturaler Instabilität (Hoehn and Yahr, 1967).

## **2.4 Neuropsychologische Untersuchung**

### **2.4.1 Neuropsychologische Testung**

Eine ausführliche neuropsychologische Testung bildete die Grundlage für die Einteilung der Patienten in kognitive Subgruppen. Alle kognitiven Domänen wurden getestet. Eine Auflistung der Assessments, die kognitive Funktion, die jeweils getestet wurde, sowie die Zuordnung zur kognitiven Domäne ist Tabelle 2.3 (S. 37f.) zu entnehmen.

### **2.4.2 Erfassung der depressiven Symptomatik**

Bei allen Probanden wurde die Geriatrie Depressionsskala (*Geriatric Depression Scale Short form*, GDS) erhoben. Sie besteht aus 15 Fragen und ist ein gut validiertes

Screening-Instrument für Depression im Alter (Yesavage et al., 1982; Yesavage and Sheikh, 1986).

## 2.5 Bewegungsmessungen

### 2.5.1 Technische Eigenschaften des Messgerätes



Abbildung 2.2 Proband mit angelegtem Dynaport Mimimod®

Für die Bewegungsanalyse wurde das Akzelerometer Dynaport Minimod® der Firma McRoberts verwendet (Van Hees et al., 2009). Es handelte sich um ein triaxiales Akzelerometer mit 3 orthogonal zueinander angeordneten piezoelektrischen Sensoren. Die Auflösung betrug 1 milli g (mg), die Aufnahmefrequenz 100Hz. Die Aufnahmedauer wurde von der Batteriekapazität auf maximal 72 Stunden begrenzt. Wie aus Abbildung 2.2 ersichtlich ist, handelte es sich um eine quaderförmiges Gerät (85 x 50 x 10 mm), welches mit einem elastischen Gürtel befestigt, mittig über dem Sternum positioniert wurde. Das analoge Signal wurde einem 3 dB Tiefpass-Filter mit einer Grenzfrequenz von 30Hz unterzogen. Weitere Informationen können der Validierungsstudie des Akzelerometers entnommen werden (Van Hees et al., 2009).

**Tabelle 2.3: Neuropsychologische Testung**

<b>Test</b>	<b>Funktion</b>	<b>Kognitive Domäne zur Einteilung der kognitiven Subtypen</b>
<b>Minimal State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975)</b>	Globale Kognition	-
<b>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA; Kalbe et al., 2008; Riedel et al., 2008)</b>	Globale Kognition	-
<b>Consortium for the Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus; Memory Clinic, 2005)</b>		
Verbale Flüssigkeit (semantisch, Tiere)*	Wortzerzeugung	Exekutive Funktionen
Phonematische Flüssigkeit (formalexikalisch, S-Wörter)*	Wortzerzeugung	Exekutive Funktionen
Modifizierter Boston Naming Test*	Bildbenennen	Sprache
Wortliste Gedächtnis*	Verbales Gedächtnis	Gedächtnis
Wortliste Abrufen*	Verbales Gedächtnis	Gedächtnis
Wortliste Wiedererkennen*	Verbales Gedächtnis	Nicht verwendet
Wortliste Intrusionen*	Verbales Gedächtnis	Nicht verwendet
Wortliste Savings*	Verbales Gedächtnis	Nicht verwendet
Konstruktive Praxis*	Visuokonstruktion	Visuell-räumliche Leistung
Konstruktive Praxis (Abrufen)*	Visuelles Gedächtnis/ Visuokonstruktion	Nicht verwendet
Trail Making Test, Teil A* (TMT-A)	Psychomotorische Geschwindigkeit	Nicht verwendet
Trail Making Test, Teil B* (TMT-B)	Psychomotorische Geschwindigkeit / Set shifting	Nicht verwendet
Trail Making Test, AVB*	Set shifting	Nicht verwendet

Fortsetzung der Tabelle siehe S. 38

**Fortsetzung Tabelle 2.3: Neuropsychologische Testung**

Test	Funktion	Kognitive Domäne zur Einteilung der kognitiven Subtypen
<b>Wechsler Memory Scale Revised*</b> (WMS-R; Härtig, 2000)		
Zahlenspanne vorwärts*	Arbeitsgedächtnis	Nicht verwendet
Zahlenspanne rückwärts*	Arbeitsgedächtnis	Nicht verwendet
<b>Modified Card Sorting Test*</b> (mWCST; Grant and Berg, 1948; Nelson, 1976; Lineweaver et al., 1999)		
Anzahl an Kategorien	Set shifting/ Abstraktes Denken	Exekutive Funktionen
Anzahl an Perseverationen	Set shifting/ Abstraktes Denken	Exekutive Funktionen
Anzahl an nicht perseverativen Fehlern	Set shifting/ Abstraktes Denken	Exekutive Funktionen
<b>Stroop Test*</b> (Bäumler, 1985)		
Farbworte lesen	Gerichtete Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit
Farbstriche benennen	Gerichtete Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit
Interferenzttest	Inhibition	Aufmerksamkeit
<b>Leistungsprüfsystem 50+*</b> (LPS; Sturm et al., 1993)		
7: Räumliches Rotieren*	Visuokonstruktion	Visuell-räumliche Leistung
9: Räumliches Vorstellungsvermögen*	Visuokonstruktion	Visuell-räumliche Leistung
Brief Test of Attention* (BTA, Schretlen, 1997)	Selektive Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit

\*Die Ergebnis-Rohwerte wurden gemäß der Testmanuale basierend auf Validierungsstudien mit gesunden Kontrollen in standardisierte Werte umgerechnet (z.B. Z-Wert oder Perzentilen) und somit, nach Alter oder Alter und Bildung (CERAD, mWCST) korrigiert.

## 2.5.2 Parameter

Wie in der Einleitung (Kapitel 1.5.1.2, S. 17 f.) erläutert wurde, kann physisches Verhalten durch verschiedene Dimensionen beschrieben werden. Einzelne Parameter beschreiben häufig nur eine oder zwei Dimensionen, sodass sich erst aus der Zusammenschau aller Parameter ein umfassendes Bild ergeben kann. Die in dieser Arbeit verwendeten Parameter basieren größtenteils auf Algorithmen, die nur der Herstellerfirma bekannt sind, weshalb die folgenden Beschreibungen der Parameter in Kooperation mit der Herstellerfirma McRoberts B.V. (Den Haag, Niederlande) erstellt wurde.

### 2.5.2.1 Technische Parameter der Messung

- *Measuretime* (Messzeit): Gesamtzeit pro Tag, in der gemessen wurde.
- *Wearing Time* (Tragezeit): Gesamtzeit pro Tag, in der das Messgerät getragen wurde und die Messung erfolgte.
- *Not-wearing Time* (Fehlende Tragezeit): Gesamtzeit pro Tag, in der das Messgerät abgelegt, die Messung jedoch fortgesetzt wurde. Der Algorithmus zur Detektion der *Not-wearing Time* setzte sich zusammen aus einer definierten Dauer von extrem niedrigen Akzelerationen, der sogenannten „Null-Linie“, und der Erkennung von spezifischen Bewegungsmustern, die typischerweise bei dem An- und Ablegen entstehen.

### 2.5.2.2 Erfasste Behaviors (Mode)

- *Lying* (Liegen): *Physical Behavior*, das in ungefähr waagerechter Position (Winkel zwischen Oberkörper und Boden  $<30^\circ$ ) ausgeführt wurde.
- *Sitting* (Sitzen): *Physical Behavior*, das in ungefähr senkrechter Position (Winkel zwischen Oberkörper und Boden  $>30^\circ$ ) ausgeführt wurde. Zur Unterscheidung von dem Parameter *Standing* wurden das Auftreten spezifischer Bewegungsmuster (Aufstehen oder Setzen) hinzugezogen.
- *Standing* (Stehen): *Physical Behavior*, das in ungefähr senkrechter Position (Winkel zwischen Oberkörper und Boden  $>30^\circ$ ) ausgeführt wurde. Zur Unterscheidung von dem Parameter *Sitting* wurde das Auftreten spezifischer Bewegungsmuster (Aufstehen oder Setzen) hinzugezogen.

- *Shuffling* (Langsame Bewegung): *Physical Behavior*, das in aufrechter Position mit gehspezifischer Intensität ausgeführt wurde, jedoch keine gehspezifische horizontale Beschleunigung aufwies.
- *Locomotion* (Gehen): Zyklisches *Physical Behavior*, das in aufrechter Position mit einer gehspezifischen horizontalen Beschleunigung und gehspezifischen Intensität ausgeführt wurde.

### 2.5.2.3 MET-Categories (Mode)

- Je nach Energieverbrauch wurde das physische Verhalten einer *MET-Category* zugeordnet (vgl. Kapitel 1.5.1.3, S. 19):
  - *MET sedentary* (inaktives physisches Verhalten): Anteil des Tages, bei der das *Physical Behavior* eine *Energy Expenditure* aufwies, die  $\leq 1,5$  *METs* entspricht.
  - *MET light* (leicht intensives physisches Verhalten): Anteil des Tages, bei der das *Physical Behavior* eine *Energy Expenditure* aufwies, die  $1,5 < x < 3$  *METs* entspricht.
  - *MET moderate* (mäßig intensives physisches Verhalten): Anteil des Tages, bei der das *Physical Behavior* eine *Energy Expenditure* aufwies, die  $3 \leq x < 6$  *METs* entspricht.
  - *MET vigorous* (stark intensives physisches Verhalten): Anteil des Tages, bei der das *Physical Behavior* eine *Energy Expenditure* aufwies, die  $\geq 6$  *METs* entspricht.

### 2.5.2.4 Parameter der Dimension Frequency

- *Number of Bouts* (Gesamtzahl der Zeitspannen/ Phasen): Für jedes *Physical Behavior* wurde die Summe aller einzelnen *Bouts* eines Tages errechnet.
- *Mean Bout length* (Durchschnittliche Zeitspannen/ Phasen): Dieser Parameter beschreibt die durchschnittliche Länge in Sekunden der *Bouts* der einzelnen *Behaviors* und wurde wie folgt errechnet:  $\emptyset Bout length = \frac{Time_{Behaviour}}{Bouts_{Behaviour}}$ .

### 2.5.2.5 Parameter der Dimension Duration

- *Time (Dauer)* unterschiedlicher *Behaviors*: Für jedes *Physical Behavior* wurde die Gesamtzeit eines Tages errechnet (z.B. *Time of Lying*). Diese wurde im Verhältnis zu 24 Stunden ausgedrückt (z.B. *Time of Lying* = 0.42 = 42% des Tages).

- *Time (Dauer) unterschiedlicher MET-Categories*: Die summierte Gesamtdauer, bei der das *Physical Behavior* der jeweiligen *MET-Category* entspricht. Diese wurde im Verhältnis zu 24 Stunden als Tagesanteil ausgedrückt.

#### 2.5.2.6 Parameter der Dimension *Intensity*

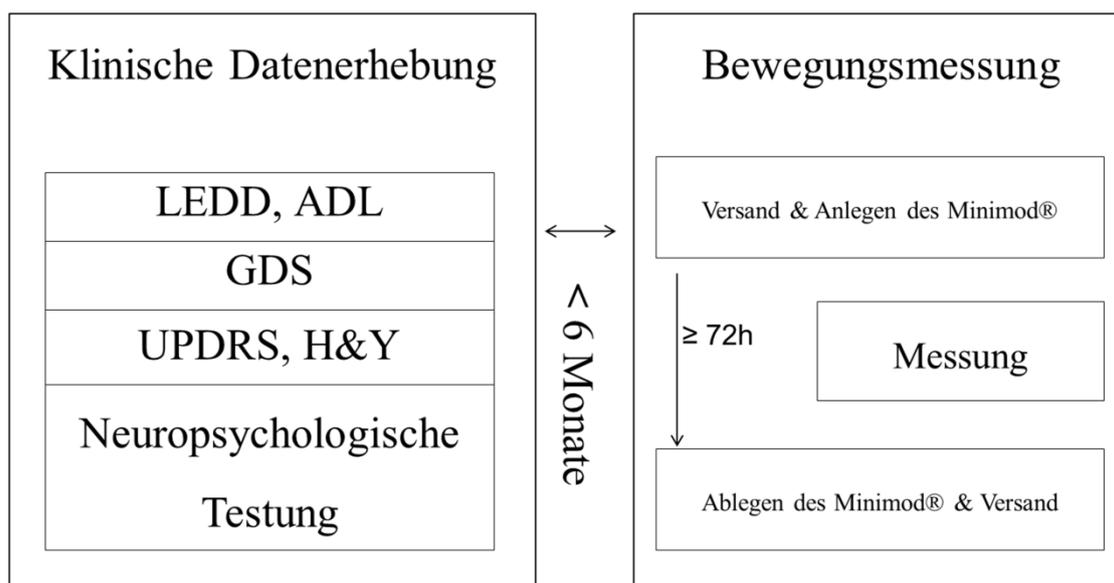
- *Movement Intensity* (Intensität): Durchschnittliche Beschleunigung in g ( $1g = 9,80665 \text{ m/s}^2$ ). Sie wurde für einzelne *Behaviors* (z.B. *Movement Intensity Lying*) und als Gesamtintensität für den ganzen Tag (24h ohne Berücksichtigung der *Not-wearing Time*) angegeben.
- Energieparameter (siehe auch Kapitel 1.5.1.3, S. 19 f.): Die Energieparameter wurden mit einem firmeneigenen Algorithmus errechnet. Dieser beruhte hauptsächlich auf einer Validierungsstudie der Herstellerfirma mit jungen gesunden Frauen (Van Hees et al., 2009). Hierbei waren zunächst durch indirekte Kalorimetrie Formeln erstellt worden, welche die Berechnung der *Energy Expenditure* pro kg mit Hilfe der *Movement Intensity* ermöglicht hatten. Diese Formeln wurden dann zu einem Algorithmus zusammengeführt, der mit Hilfe der gemessenen Dauer der einzelnen *Physical Behaviors* und der gemessenen *Movement Intensity* die *AEE* (pro kg) kalkulierte. Dieser Algorithmus wurde daraufhin für die *Behaviors Lying, Sitting, Standing, Shuffling* und *Locomotion* validiert. Aus der *AEE* konnten dann mit Hilfe der demographischen Daten die restlichen Energieparameter errechnet werden.
  - *Activity related Energy Expenditure, AEE* (Leistungsumsatz): Die *AEE* pro kg wurde mit der soeben beschriebenen Methode errechnet. Mit Hilfe des individuellen Gewichts wurde dann die absolute *AEE* in kcal errechnet ( $AEE_{absolut} = m * AEE_{kg}$ ).
  - *Total Energy Expenditure, TEE* (Energieumsatz): Mit Hilfe der demographischen Daten und der *AEE* wurde der gesamte Energieumsatz wie folgt berechnet:  $TEE = AEE_{absolut} + BMR + DIT$ .
  - *Physical Activity Level, PAL* (Körperlicher Aktivitätsindex): Dieser Quotient wurde aus der *AEE* und den demographischen Daten folgendermaßen errechnet:  $PAL = \frac{AEE}{BMR}$ .

### 2.5.2.7 Steps

- *Steps* (Schritte): Anzahl an Schritten pro Tag. Diese wurden mit Hilfe von einem proprietären Algorithmus berechnet.

## 2.6 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden zwischen den Jahren 2010 und 2013 statt. Die Abbildung 2.3 gibt einen Überblick über den Ablauf der Untersuchungen. Anamnese, neurologische Untersuchung und neuropsychologische Testung erfolgten am Universitätsklinikum Tübingen. Die klinische Untersuchung wurde von einem Arzt durchgeführt. Die neuropsychologische Testung wurde von einem Doktoranden durchgeführt und dauerte, je nach Geschwindigkeit des Probanden, zwischen 2 und 4 Stunden. Der Doktorand war im Vorfeld gründlich durch eine klinische Neuropsychologin in die neuropsychologische Testung eingearbeitet worden.



**Abbildung 2.3 Übersicht über den Untersuchungsablauf.** ADL, Aktivitäten des täglichen Lebens; GDS, Geriatrische Depressionsskala; H&Y, Hoehn-Yahr-Skala; LEDD, Levodopa äquivalente Tagesdosis; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Die Bewegungsmessungen fanden über das ganze Jahr hinweg verteilt statt. Jedem Probanden wurde das Messgerät (Dynaport Minimod®) mit ausführlichen Informationen zur Funktionsweise, dem An- und Ablegen, dem Testprotokoll und dem Logbuch (siehe Anhang 6.1, S. 8f.) zugeschickt. Der Minimod® wurde, meist zusammen mit dem Angehörigen, vom Patienten selbst angelegt. Nach dem Anlegen ging der Proband seinem gewohnten Alltag nach.

## 2.7 Datenvorverarbeitung

Die Kohorte mit teilweise schwer beeinträchtigten Probanden erforderte die Erstellung eines individuellen Konzeptes der Datenvorverarbeitung, um dem möglichen Auftreten von Fehlmessungen adäquat zu begegnen. Auf Basis der Literaturrecherche (vgl. Kapitel 4.3.2.3, S. 72ff.) wurde folgendes Konzept erstellt: Erstens wurde eine Plausibilitätsanalyse durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden manuell auf nicht plausibel hohe und niedrige Messwerte untersucht. Bei Verdacht auf eine Fehlmessung wurden die Logbücher auf Auffälligkeiten durchgesehen. Wurden hier Hinweise auf Fehlmessungen gefunden, galt dies als Ausschlusskriterium. Parallel zur Messung führte der Proband bzw. sein Angehöriger ein Logbuch mit folgendem Inhalt: Beginn und Ende der Messung, Zeiten, in denen das Akzelerometer abgelegt wurde, Zeitpunkt des zu Bett Gehens und Aufstehens, nächtliche Aktivitätsphasen (z.B. Toilettengang oder andere Besonderheiten) und Zeiten, in denen der Proband außer Haus ging. Jeder dieser Angaben sollte mit Wochentag, Datum und einem exakten Start- und Endpunkt versehen werden (siehe Kapitel 6.1 im Anhang, S. 78f.). Besonders bei kognitiv eingeschränkten Probanden wurde das Logbuch häufig von dem Angehörigen ausgefüllt.

Zweitens wurden Messtage von der Analyse ausgeschlossen, mit einer *Measuretime* < 24 Stunden oder einer *Wearing Time* < 19 Stunden, 20 Minuten (< 80% der *Measuretime*). Probanden wurden von der Analyse ausgeschlossen, sofern nach Anwendung der Ausschlusskriterien keine Messtage verwendet werden konnten.

## 2.8 Statistik

Aufgrund des Datenniveaus wurden nicht parametrische Verfahren angewandt und alle Ergebnisse als Mediane mit Spannweite ausgegeben. Die Untersuchungsgruppen wurden bezüglich klinischer und demographischer Eigenschaften verglichen. Hierfür wurden der Mann-Whitney-U-Tests, der Chi-Quadrat-Test und der Kruskal-Wallis-Tests verwendet (vgl. Tabelle 3.1, S. 47).

In der Analyse der Bewegungsparameter wurde für den ersten Gruppenvergleich (Ko vs. PD Total) der Mann-Whitney U-Test verwendet. Im zweiten Gruppenvergleich (PD-NC vs. PD-MCI vs. PDD) wurde ein ordinales logistisches Regressionsmodell mit kontinuierlicher abhängiger Variable (kontinuierliches Y) verwendet (Harrell, 2015), um statistisch für klinische Faktoren (UPDRS III und GDS, vgl. Tabelle 3.1, S. 47) zu korrigieren. Somit wurde jeweils ein Bewegungsparameter als abhängige Variable, die

Gruppenzugehörigkeit mit Hilfe einer Dummy-Kodierung als unabhängige Variable, sowie die genannten Kovariaten in das statistische Modell integriert.

Für die Korrelationsanalyse zwischen den Bewegungsparametern innerhalb der PD-Total Gruppe wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (*Spearman's Rho*) verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0.05$  festgelegt. Die Auswertungen erfolgten mit der Software SPSS Statistics 22 (International Business Machines Corporation, IBM, New York, 2011).

### 3 Ergebnisse

Der Datensatz dieser Studie wurde teilweise bereits in dem Fachartikel „Home-based physical behavior in late stage Parkinson’s disease dementia: differences between cognitive subtypes“ verwendet. Der Autor dieser Arbeit ist ebenfalls Erstautor des Fachartikels, welcher von dem Journal „Neurodegenerative Diseases“ mit der DOI 10.1159/000460251 am 7.2.2017 zur Publikation angenommen wurde. Inhaltliche Überschneidungen ergeben sich im Hinblick auf einen Teil der Ergebnisse der PD Patienten. Durch die Einbettung in einen größeren Vergleich mit der Kontrollgruppe und der Auswahl von teilweise unterschiedlichen Bewegungsparametern ergeben sich teilweise deutliche Unterschiede, sodass keine Abbildungen oder Tabellen aus der Publikation übernommen wurden.

#### 3.1 Charakterisierung der Kohorte

Nach Anwendung der Kriterien der Datenvorverarbeitung (vgl. Kapitel 2.7, S. 43), wurden neun Probanden (12%) von der Analyse ausgeschlossen. Dabei wurden insgesamt 2 (11%) Personen aus der Kontrollgruppe, 4 (19%) Patienten aus der PD-NC Gruppe, 1 (4%) Patient aus der PD-MCI Gruppe und 2 Patienten (18%) aus der PDD Gruppe ausgeschlossen. Fünf Probanden (2 Kontrollen, 2 PD-NC, 1 PDD) wurden auf Grund einer zu geringen *Measuretime* (alle Messtage < 24h) und vier Personen (2 PD-NC, 1 PD-MCI, 1 PDD) auf Grund einer zu geringen *Wearing Time* (alle Messtage < 19h 20min) ausgeschlossen. Letztgenannte wurden darüber hinaus in der Plausibilitätsanalyse (vgl. Kapitel 2.7, S. 43) als Fehlmessungen identifiziert. Bei den übrigen Studienteilnehmern wurden gegebenenfalls einzelne Messtage ausgeschlossen, sodass im Mittel pro Proband 2.05 Messtage in die Analyse eingingen (Kontrollen 1,9; PD-NC 2,4; PD-MCI 1,95; PDD 2,2). Die durchschnittliche Anzahl der verwendeten Messtage unterschied sich zwischen den Untersuchungsgruppen nicht signifikant ( $p > 0.05$ ).

Es zeigte sich eine ausgeprägte Heterogenität bei den Werten der Bewegungsparameter. Aufgrund der dimensionalen Verteilung der Extremwerte und ausgeprägten Unterschiede der Verteilungen zwischen den Parametern war es jedoch nicht möglich, eindeutig zu definieren, ab welchem Grenzwert ein Wert als Ausreißer galt. Hätte man beispielsweise auf Grund des visuellen Aspektes der Streuung die 37.5-Perzentile als Grenzwert definiert, würden 56% der Probanden in  $\leq 4$  Parametern und 23% der Pro-

banden in  $\geq 4$  Parametern Extremwerte aufweisen. Eine ausreichend sichere Differenzierung zwischen Extremwerten, welche unterschiedliche Phänotypen der Kohorte darstellen, und Ausreißern durch mögliche Fehlmessungen war also im Hinblick auf die Eigenschaften der Kohorte nicht möglich. Daher wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien keine weiteren Werte aus den Analysen ausgeschlossen.

Final gingen Messungen von 48 Patienten mit PD und 16 Kontrollpersonen in die Analyse ein. Die PD Patienten (PD Total Gruppe) unterteilte sich in 17 Patienten mit PD-ND (35%), 22 Patienten mit PD-MCI (46%) und 9 mit PDD (19%). Die Charakteristika der Kohorte bezüglich Demographie, Krankheitsschwere und neuropsychologischen Testergebnissen, sowie den Befunden der Datenvorverarbeitung sind in Tabelle 3.1 (S. 47) dargestellt. Weder zwischen PD Patienten und Kontrollen, noch zwischen den kognitiven Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in Alter, Geschlecht oder absolvierten Bildungsjahren ( $p > 0.05$ , Tabelle 3.1, S. 47).

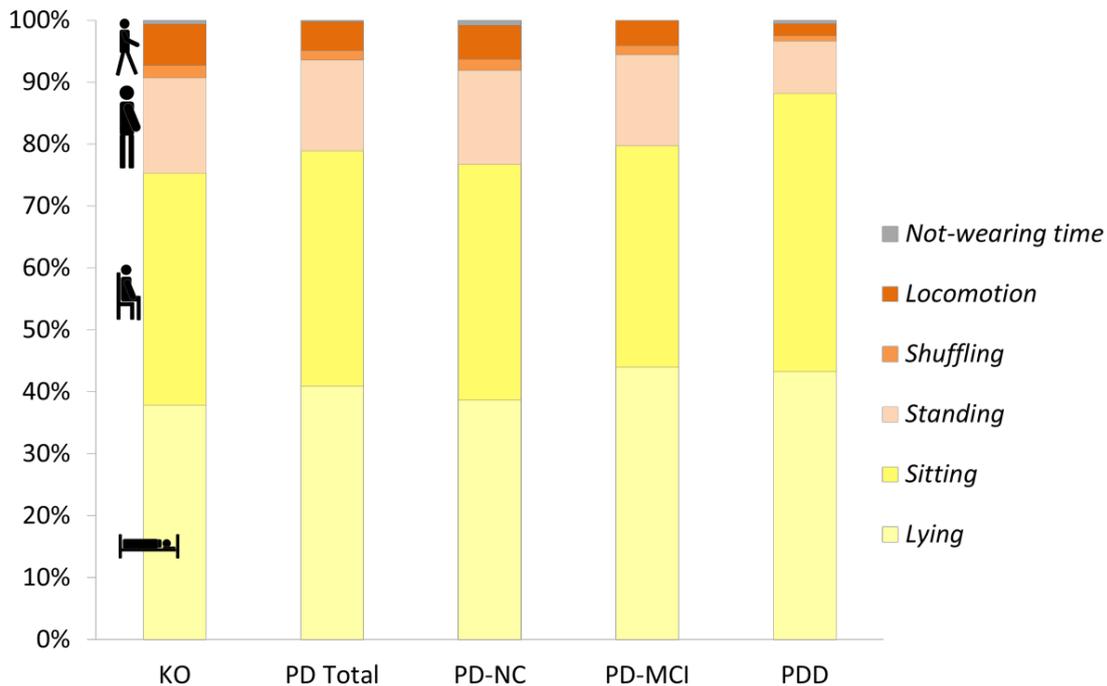
Bei den kognitiven Subgruppen wiesen PDD Patienten schwerere Krankheitsstadien auf als PD-MCI Patienten und PD-NC Patienten (Tabelle 3.1, S. 47): Sie zeigten eine signifikant schlechtere Leistung im MMSE (PD-NC  $>$  PD-MCI  $>$  PDD,  $p = 0.001$ ), motorisch wiesen sie signifikant höhere Werte im UPDRS-III auf (PD-NC  $<$  PD-MCI  $<$  PDD,  $p = 0.01$ ) und es wurden bei ihnen häufiger höhere Werte in der H&Y kodiert ( $p = 0.03$ , vgl. Tabelle 3.1, S. 47). Darüber hinaus zeigten sie mehr depressive Symptomatik, sodass die GDS bei Patienten mit PD-MCI und PDD signifikant größere Werte zeigte (PD-NC  $<$  PD-MCI  $<$  PDD,  $p = 0.001$ ). Weitere klinische Parameter unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen (Tabelle 3.1, S. 47). Auch die *Not-wearing Time* und die Anzahl der Messtage waren zwischen den Gruppen statistisch vergleichbar ( $p > .05$ , Tabelle 3.1, S. 47).

**Tabelle 3.1 Übersichtstabelle über demographische, neuropsychologische und klinische Parameter der Kohorte**

Variable	KO n=16	PD Total n=48	P <sup>1</sup>	PD-NC n=17	PD-MCI n=22	PDD n=9	P <sup>2</sup>
Alter in Jahren	64 (57- 78)	70 (44- 80)	.08	71 (44- 80)	68 (57- 78)	72 (67- 75)	.18
Anteil männlicher Probanden [%]	50%	75%	.12	59%	77%	100%	.091
Bildungsjahre in Jahren	13 (10-21)	14 (0-20)	.49	13 (8-18)	13 (8-20)	11 (0-19)	.26
Erkrankungsalter in Jahren	-	63 (43- 72)	-	64 (43- 72)	61 (43- 71)	65 (55- 69)	.43
Erkrankungsdauer in Jahren	-	6 (1- 20)	-	6 (1- 13)	6 (1- 20)	6 (5- 18)	.11
1	-	19%	-	35%	14%	-	
2	-	54%	-	59%	59%	33%	
3	-	17%	-	6%	18%	33%	<b>.03</b>
4	-	8%	-	-	9%	22%	
5	-	2%	-	-	-	11%	
UPDRS-III	0 (0-7)	24 (10-62)	-	20 (11-58)	24 (10-62)	36 (14-56)	<b>.01</b>
LEDD in $\frac{mg}{d}$	-	663 (22- 2420)	-	620 (160- 2420)	763 (210- 2378)	496 (100- 1139)	.16
MMSE, RW	-	28 (23-30)	-	29 (26- 30)	28 (25- 30)	26 (23- 28)	<b>.001</b>
PANDA, RW	-	21 (5-30)	-	28 (13- 30)	21 (13- 30)	12 (5- 17)	.06
GDS, RW	-	3 (0-15)	-	2 (0-6)	5 (0- 10)	8 (3-15)	<b>.001</b>
Not-wearing Time in hh:mm	00:09 (00:00-01:21)	00:03 (00:00-04:40)	.63	00:11 (00:00-03:18)	00:00 (00:00-4:41)	00:08 (00:00-00:27)	.74
Messtage RW	2 (1-3)	2 (1-4)	.14	2 (2-4)	2 (1-3)	2 (2-3)	.45

Angabe der Werte in Median (Minimum – Maximum) oder Anteil in Prozent [%]; -, keine Daten vorhanden; GDS, Geriatrische Depressionskala; KO, Kontrollgruppe; LEDD, Levodopa equivalent daily dose; MMSE, Mini-Mental-Status-Test ; p1, p-Wert für den Gruppenvergleich zwischen KO und PD Total; p2, p-Wert für Gruppenvergleich zwischen kognitiven Subgruppen (Ergebnisse sind fett hervorgehoben wenn p < 0.05); PANDA, Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; PD Total, Gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; RW, Rohwert; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

### 3.2 Tagesprofile des ambulanten *Physical Behaviors*

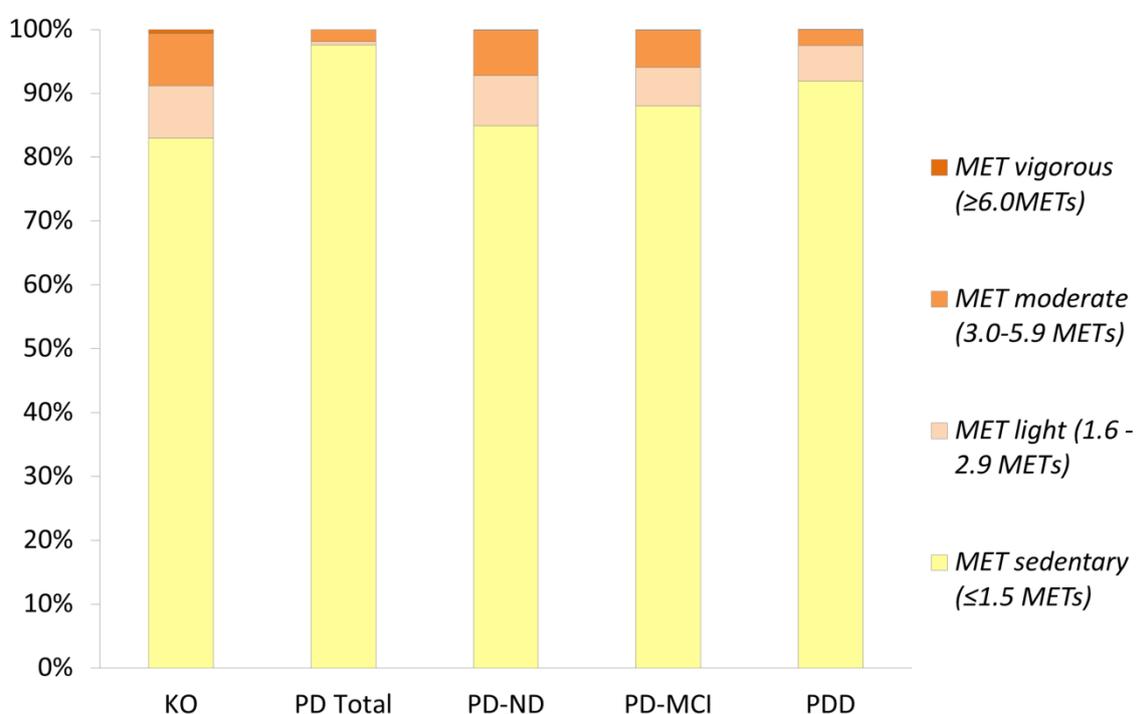


**Abbildung 3.1: Tagesanteile des Parameters *Time* unterschiedlicher *Behaviors*.** KO, Kontrollgruppe; PD Total, Gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung; Jeder Wert wurde als Anteil des Medians an der Gesamtsumme der Mediane dargestellt.

Die Mediane der einzelnen *Behaviors* verteilten sich wie folgt auf den Tag: Bei der PDD-Gruppe entfiel der größte Anteil des Tages auf *Sitting* (42%, 13%-57%), gefolgt von *Lying* (40%, 32%-79%), *Standing* (8%, 1%-18%) und *Locomotion* (2%, 0%-10%). Bei allen anderen Untersuchungsgruppen wurde der größte Anteil des Tages als *Lying* klassifiziert (KO 39%, 25%-55%; PD Total 40%, 18%-92%; PD-NC 37%, 27%-92%; PD-MCI 42%, 18%-72%). In absteigender Reihenfolge wurde die übrige Zeit als *Sitting* (KO 38%, 22%-53%; PD Total 37%, 5%-60%; PD-NC 36%, 5%-44%; PD-MCI 34%, 13%-60%), *Standing* (KO 16%, 8%-23%; PD Total 14%, 1%-26%; PD-NC 14%, 3%-26%; PD-MCI 14%, 7%-26%) und *Locomotion* (KO 7%, 4%-10%; PD Total 5%, 0%-13%; PD-NC 5%, 0%-13%; PD-MCI 4%, 0%-9%) klassifiziert. Lediglich ein minimaler Anteil wurde als *Shuffling* (alle Gruppen < 3%) und *Not-wearing Time* (Alle Gruppen < 1%) kodiert. Zur besseren Veranschaulichung wurden in Abbildung 3.1 die relativen Anteile jedes Medians an der Gesamtsumme der Mediane dargestellt.

Analog zur Tagesaufteilung der unterschiedlichen *Behaviors* verteilten sich die Mediane der *MET-Categories* bei den unterschiedlichen Untersuchungsgruppen wie folgt

(siehe Abbildung 3.2): Bei allen Untersuchungsgruppen wurden > 80% des Tages als *MET sedentary* klassifiziert (KO 83%, 75%-91%; PD Total 85%, 56%-98%; PD-NC 83%, 60%-93%; PD-MCI 84%, 67%-96%; PDD 89%, 56%-98%). Darauf folgten *MET light* (KO 8%, 4%-14%; PD Total 6%, 0%-41%; PD-NC 8%, 2%-33%; PD-MCI 6%, 2%-24%; PDD 5%, 0%-41%) und *MET moderate* (KO 8%, 5%-11%; PD Total 6%, 1%-15%; PD-NC 7%, 2%-15%; PD-MCI 6%, 1%-13%; PDD 2%, 1%-7%). Der Parameter *MET vigorous* stellte den geringsten Anteil dar und betrug bei keiner Untersuchungsgruppe mehr als ein Prozent. Zur besseren Veranschaulichung wurden, analog zu Abbildung 3.1 (S. 48), in Abbildung 3.2 die relativen Anteile jedes Medians an der Gesamtsumme der Mediane dargestellt.



**Abbildung 3.2: Tagesanteile der MET-Categories.** KO, Kontrollgruppe; PD Total, Gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung. Jeder Wert wurde als Anteil des Medians an der Gesamtsumme der Mediane dargestellt.

### 3.3 Gruppenvergleich zwischen Kontrollpersonen und PD Patienten

Das ambulante Bewegungsprofil von PD Patienten unterschied sich in Parametern aller erfassten Dimensionen von dem Bewegungsprofil der gesunden Kontrollpersonen (*Duration*, *Intensity* und *Frequency*). Hierbei war durchgängig ein weniger aktives Bewegungsprofil bei den PD Patienten zu erkennen. Bei den Parametern der Dimension

Duration zeigten PD Patienten eine kürzere *Time Shuffling* und *Time Locomotion* als gesunde Kontrollpersonen ( $p < 0.05$ , Abbildung 3.3).

## Duration of Behaviors

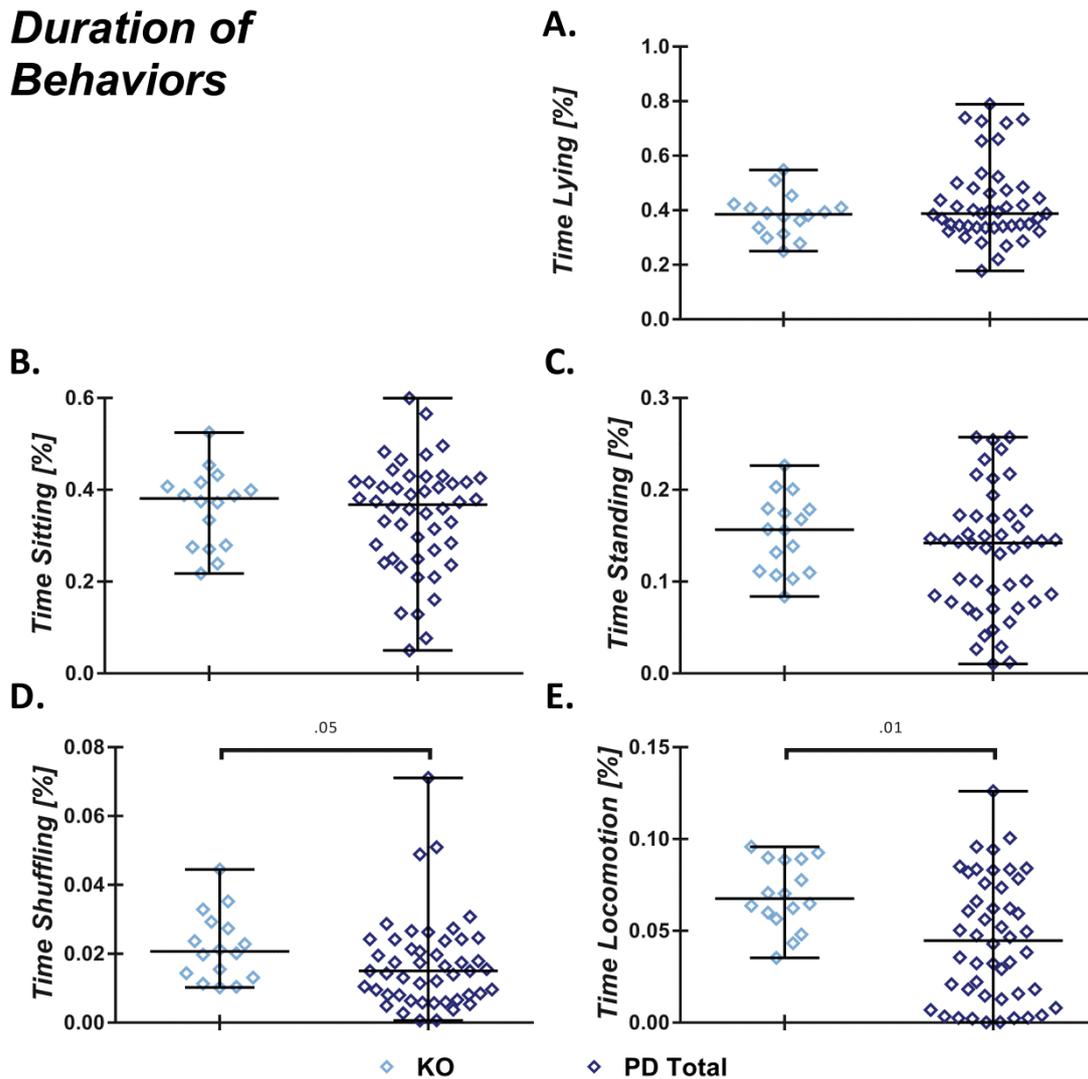
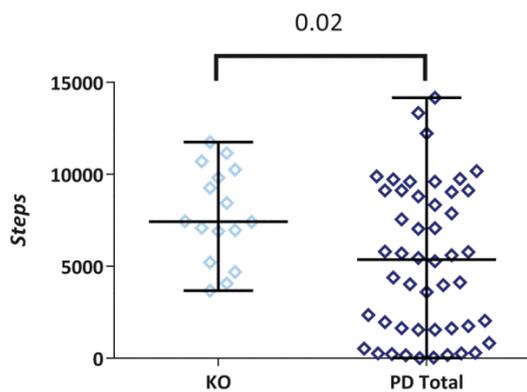


Abbildung 3.3: Parameter der Dimension Duration bei Kontrollpersonen und PD Patienten. KO, Kontrollgruppe; PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben (p-Werte angegeben).

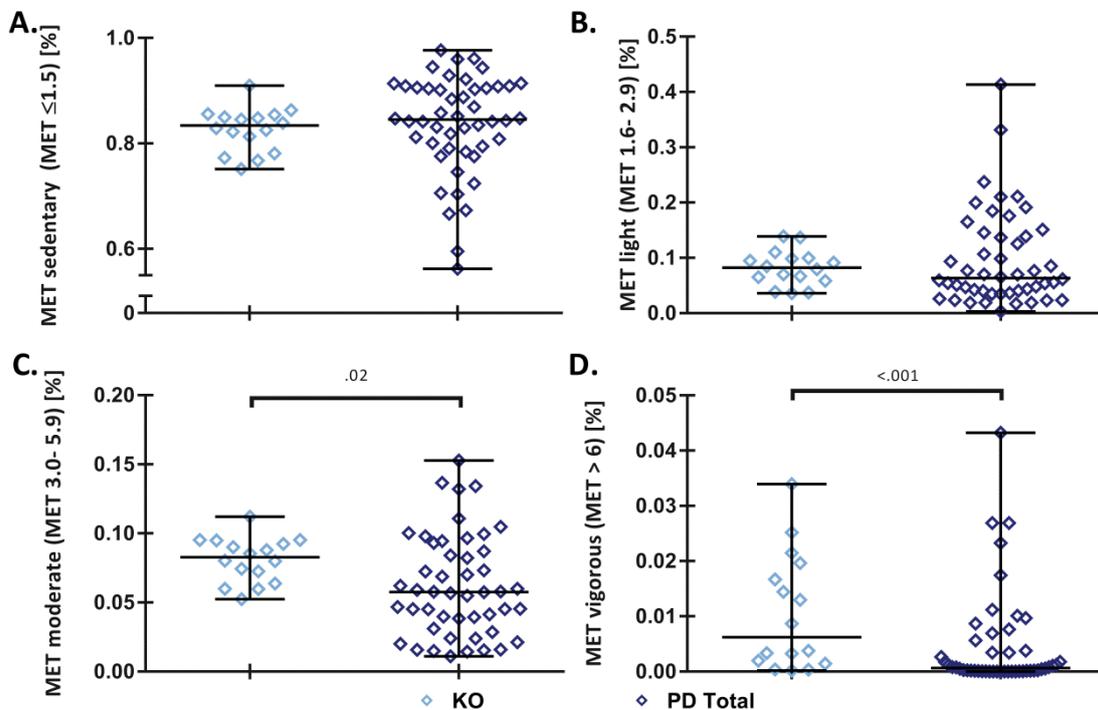


**Abbildung 3.4: Steps im Vergleich zwischen Kontrollpersonen und PD Patienten.** KO, Kontrollgruppe; PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben (p-Werte angegeben).

Außerdem führten die PD Patienten mit einem Median von 5370 (15-14164) weniger *Steps* aus, als die Personen der Kontrollgruppe mit 7436 (3677-11752;  $p = 0.02$ , Abbildung 3.4). Entsprechend einer größeren Inaktivität unterschieden sich die Gruppen auch hinsichtlich des Parameters MET moderate ( $p = 0.02$ ) mit 8% (5%-11%) Tagesanteil der Kontrollgruppe und lediglich 6% (0%-41%) der PD Patienten. Ebenfalls

zeigten die PD Patienten mit 0.07% (0%-4.3%) deutlich geringere Werte im Parameter MET *vigorous* als die Kontrollpersonen mit 0.6% (0.02%-3.4%;  $p < 0.001$ , Abbildung 3.5).

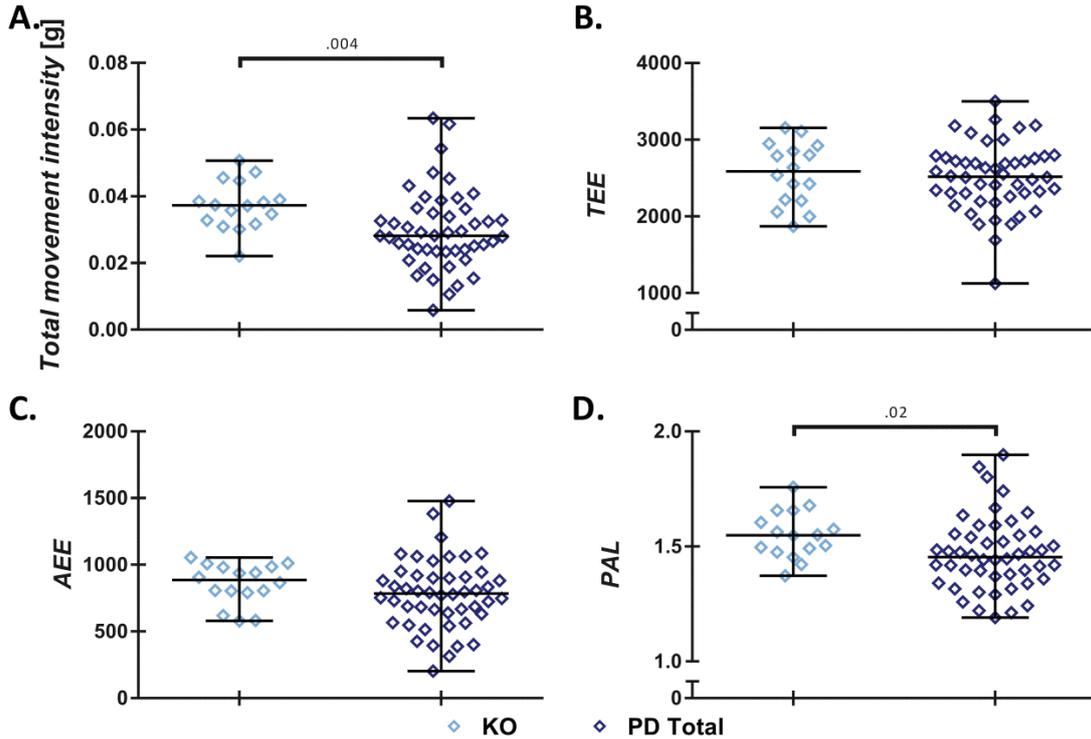
### Duration of MET-Categories



**Abbildung 3.5: Vergleich der MET-Categories zwischen Kontrollpersonen und PD Patienten.** KO, Kontrollgruppe; PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben (p-Werte angegeben).

Bei den inaktiven *Behaviors* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezogen auf die ermittelten Ergebnisse für die Parameter *Time Lying* und *Time Sitting* ( $p > 0.05$ , Abbildung 3.3 A und B), sowie den Parametern *MET light* und *MET sedentary* ( $p > 0.05$ , Abbildung 3.5 A und B).

## Energy Expenditure



**Abbildung 3.6: Vergleich der Energy Expenditure Parameter zwischen Kontrollpersonen und PD Patienten.** AEE, Activity related Energy Expenditure; KO, Kontrollgruppe; PAL, Physical Activity Level; PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; TEE, Total Energy Expenditure; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben (p-Werte angegeben).

Auch die Ergebnisse der Parameter der Dimension *Intensity* waren bei PD Patienten im Vergleich zu den Messungen bei Personen der Kontrollgruppe geringer. Die PD Patienten wiesen eine geringere *Total Movement Intensity* mit 0,028 g (0,006 g-0,063 g) im Vergleich zu den Personen der Kontrollgruppe mit 0,037 g (0,022 g-0,05 g) auf ( $p = 0.04$ ). Ebenfalls hatten die PD Patienten mit 1,45 (1,19-1,90) einen niedrigeren Medianwert, als die Kontrollpersonen mit einem Wert von 1,55 (1,37-1,76;  $p = 0.02$ , Abbildung 3.6). Bei den *aktiven Behaviors* zeigte die *Movement Intensity* der PD Gruppe ebenfalls geringere Medianwerte im Vergleich zu den Kontrollen in den folgenden Parametern ( $p < 0.05$ , Abbildung 3.7): *Standing* (KO 0,06 g, 0,03 g-0,09 g; PD Total

0.04 g, 0.02 g-0.08 g), *Shuffling* (KO 0.14 g, 0.12 g-0.18 g; PD Total 0.12 g, 0.04 g-0.17 g), und *Locomotion* (KO 0.2 g, 0.15 g-0.27 g; PD Total 0.17 g, 0.03 g-0.25 g). Die *Movement Intensity* der inaktiven *Behaviors* *Sitting* und *Lying* waren jedoch statistisch nicht zwischen den beiden Gruppen verschieden ( $p > 0.05$ , Abbildung 3.7 A und B).

## Intensity

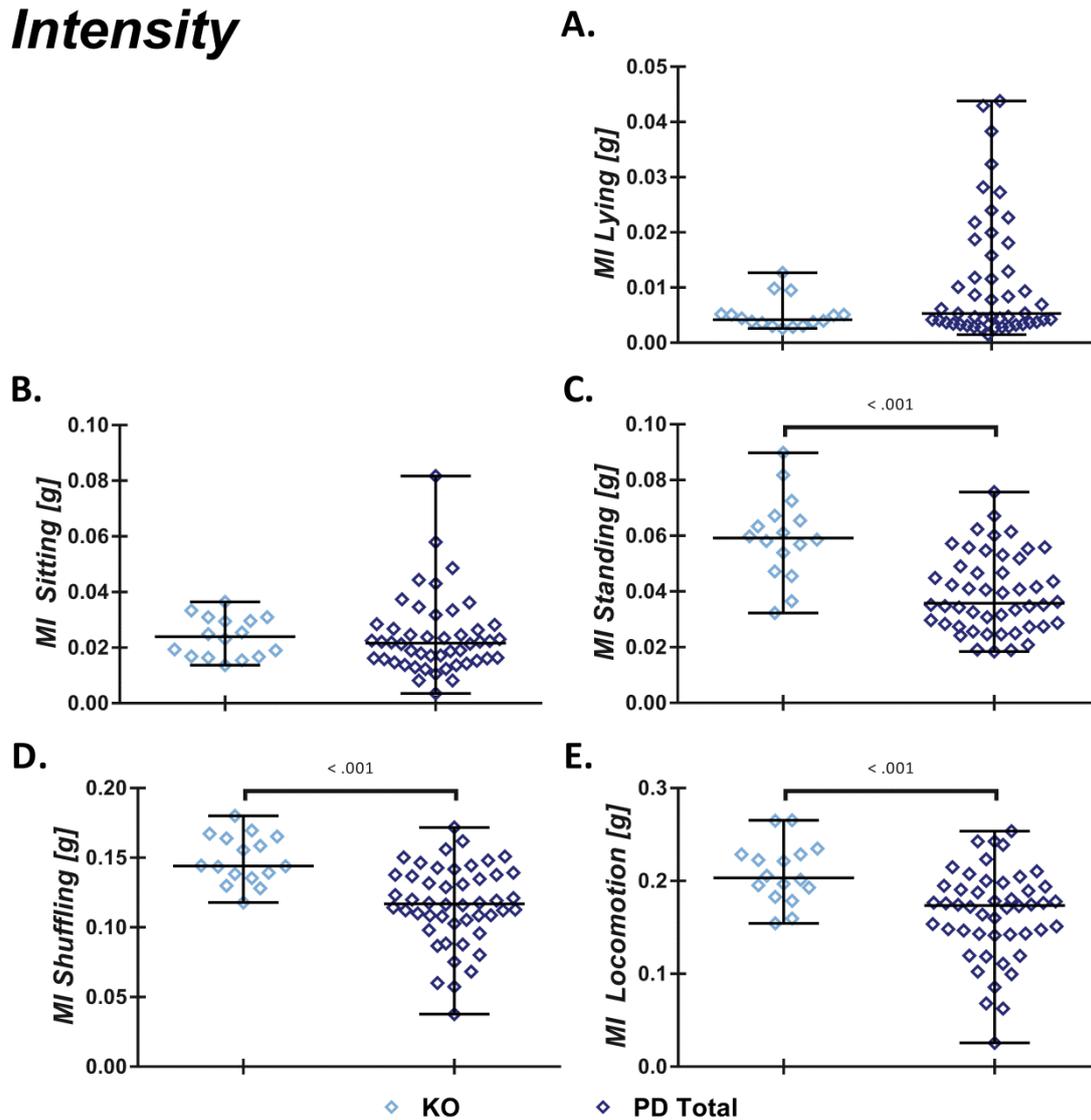
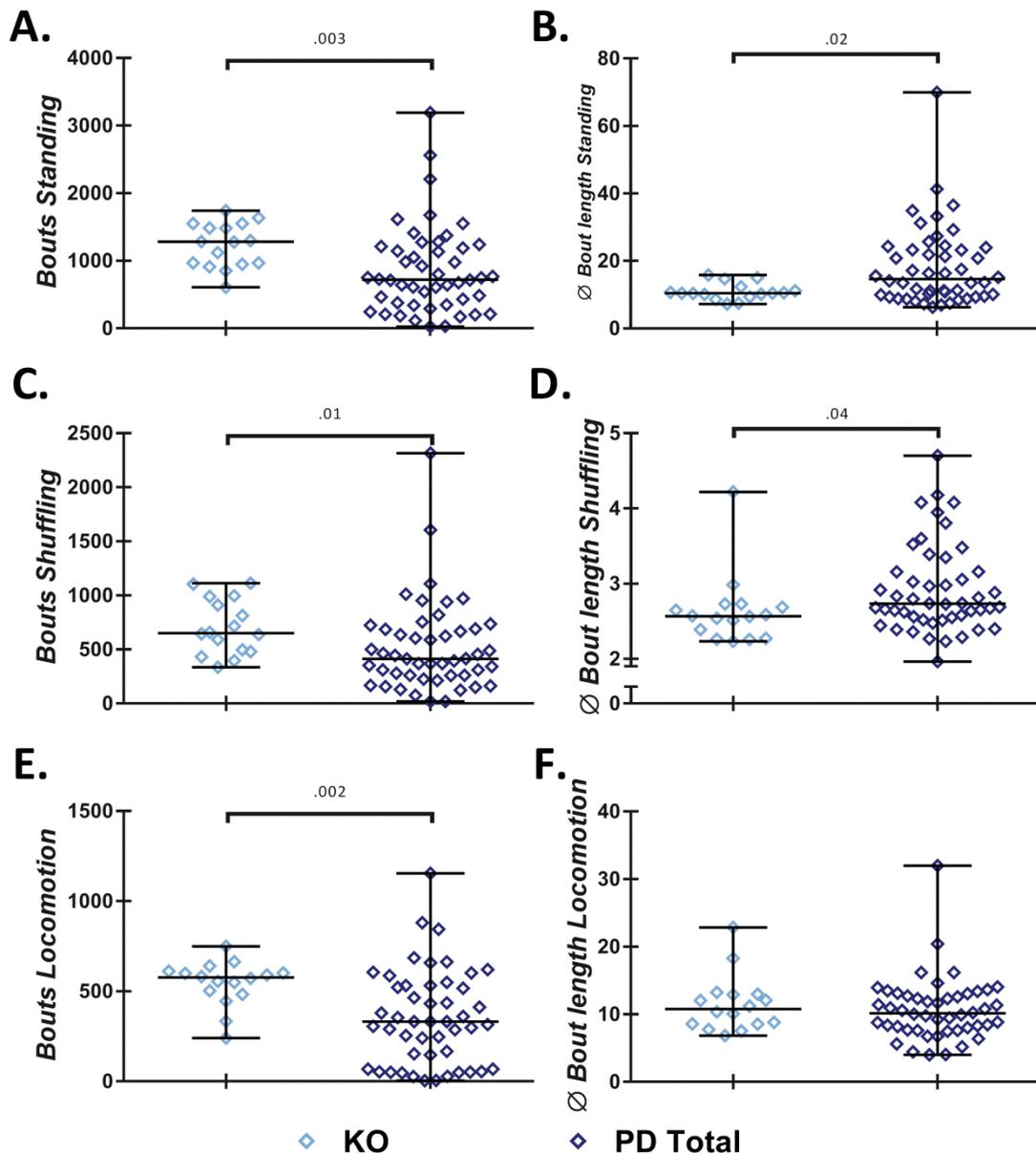


Abbildung 3.7: Parameter der Dimension *Intensity* bei Kontrollpersonen und PD Patienten. KO, Kontrollgruppe; MI, *Movement Intensity*, PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben ( $p$ -Werte angegeben).

## Frequency of active Behaviors

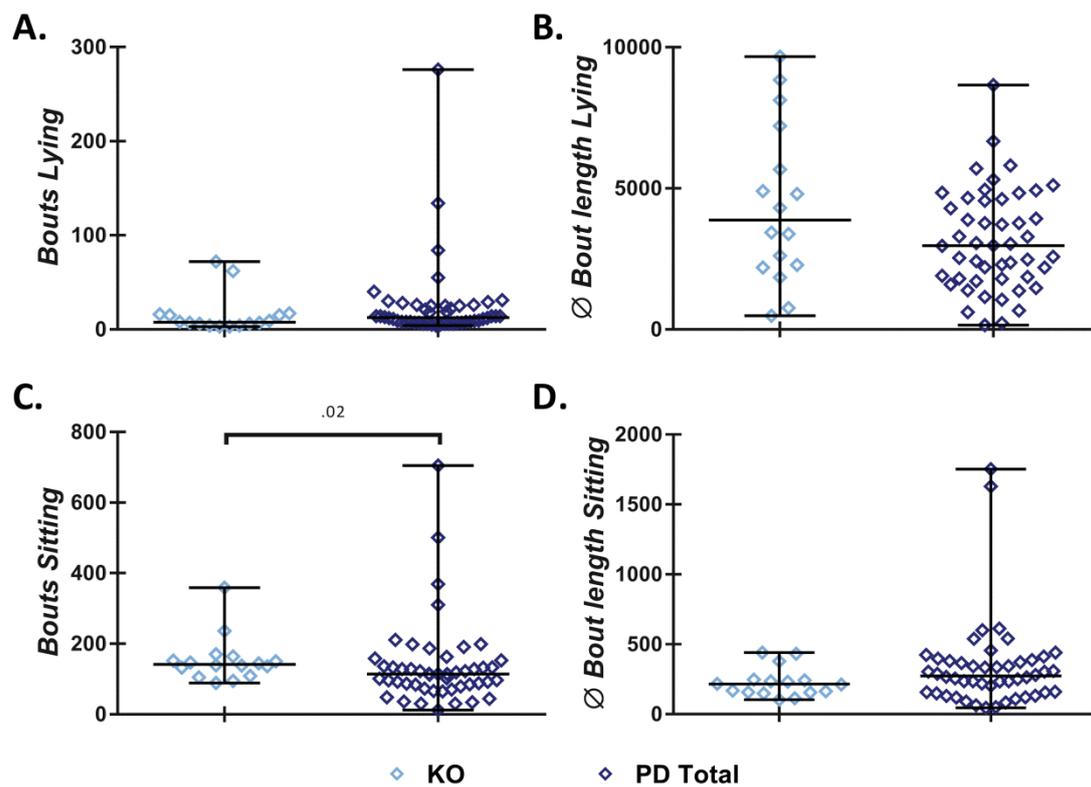


**Abbildung 3.8: Aktive Parameter der Dimension *Frequency* bei Kontrollpersonen und PD Patienten.** KO, Kontrollgruppe; PD Total; PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben (p-Werte angegeben).

In der Dimension *Frequency* zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen der gesamten PD Kohorte und der Kontrollgruppe. So wies die PD Gruppe in fast allen *Behaviors* weniger *Bouts* als die Kontrollgruppe auf: *Sitting* 142 (89-359) vs. 114 (12-705,  $p = 0.02$ , Abbildung 3.9 C), *Standing* 1282 (607-1740) vs. 722 (26-3190,  $p = 0.003$ , Abbildung 3.8 A), *Shuffling* 652 (336-1114) vs. 415 (19-2315,  $p = 0.01$ , Abbildung 3.8 C) und *Locomotion* 577 (241-749) vs. 332 (4-1154,  $p = 0.002$ , Abbildung 3.8 E). Lediglich

*Bouts Lying* unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen ( $p = 0.09$ , Abbildung 3.9 A). Patienten mit PD hatten zudem eine längere *Mean Bout length Standing* und *Mean Bout length Shuffling* als die Kontrollpersonen ( $p < 0.05$ , Abbildung 3.8 B und D). In den inaktiven *Behaviors* zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollpersonen und PD Patienten für den Parameter *Mean Bout length* (siehe Abbildung 3.9). Deskriptiv betrachtet wies die Kontrollgruppe eine mediane *Mean Bout length Lying* von 3876 (489-9674) und die PD Gruppe von 2970 (152-8664) auf ( $p = 0.14$ , Abbildung 3.9 B). Für die *Mean Bout length Locomotion* und *Mean Bout length Sitting* zeigten sich im ersten Gruppenvergleich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0.05$ ).

### Frequency of inactive Behaviors

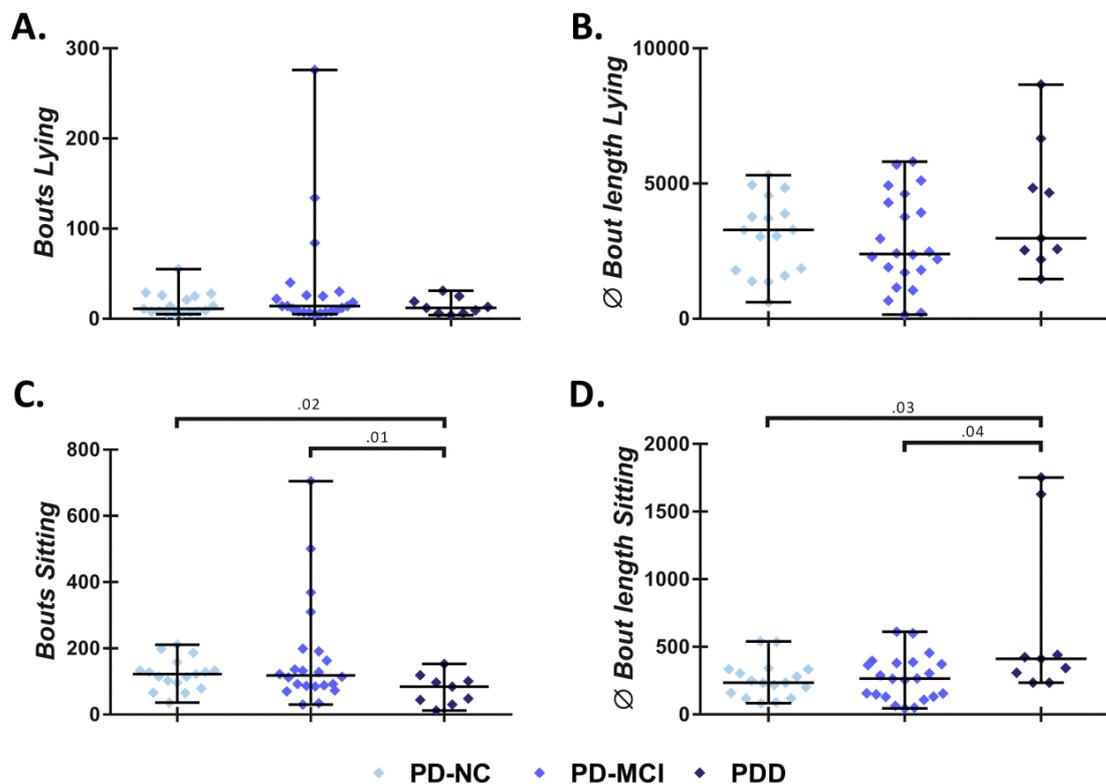


**Abbildung 3.9:** Inaktive Parameter der Dimension *Frequency* bei Kontrollpersonen und PD Patienten. KO, Kontrollgruppe; PD Total, gesamte Kohorte mit Parkinson-Erkrankung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben ( $p$ -Werte angegeben).

### 3.4 Gruppenvergleich zwischen kognitiven Subgruppen der PD

Die Ergebnisse des zweiten Gruppenvergleiches von PD-NC, PD-MCI und PDD zeigen in der Dimension *Frequency* folgende signifikante Unterschiede (siehe Abbildung 3.10): Mit einem Median von 84 (12-153) *Bouts Sitting* zeigte die PDD Gruppe einen geringeren Wert als die PD-MCI Gruppe mit 118 (31-705;  $p = 0.01$ ) und die PD-NC Gruppe mit 122 (37-211;  $p = 0.02$ , Abbildung 3.10 C) *Bouts* auf. Patienten mit PDD wiesen zudem mit einem Median von 412 s (235 s-1752 s) eine deutlich längere *Mean Bout length Sitting* als die PD-MCI Gruppe (265 s, 46 s-612 s,  $p = 0.04$ ) und die PD-NC Gruppe (236s, 84 g-541 s;  $p = 0.03$ , Abbildung 3.10 D) auf.

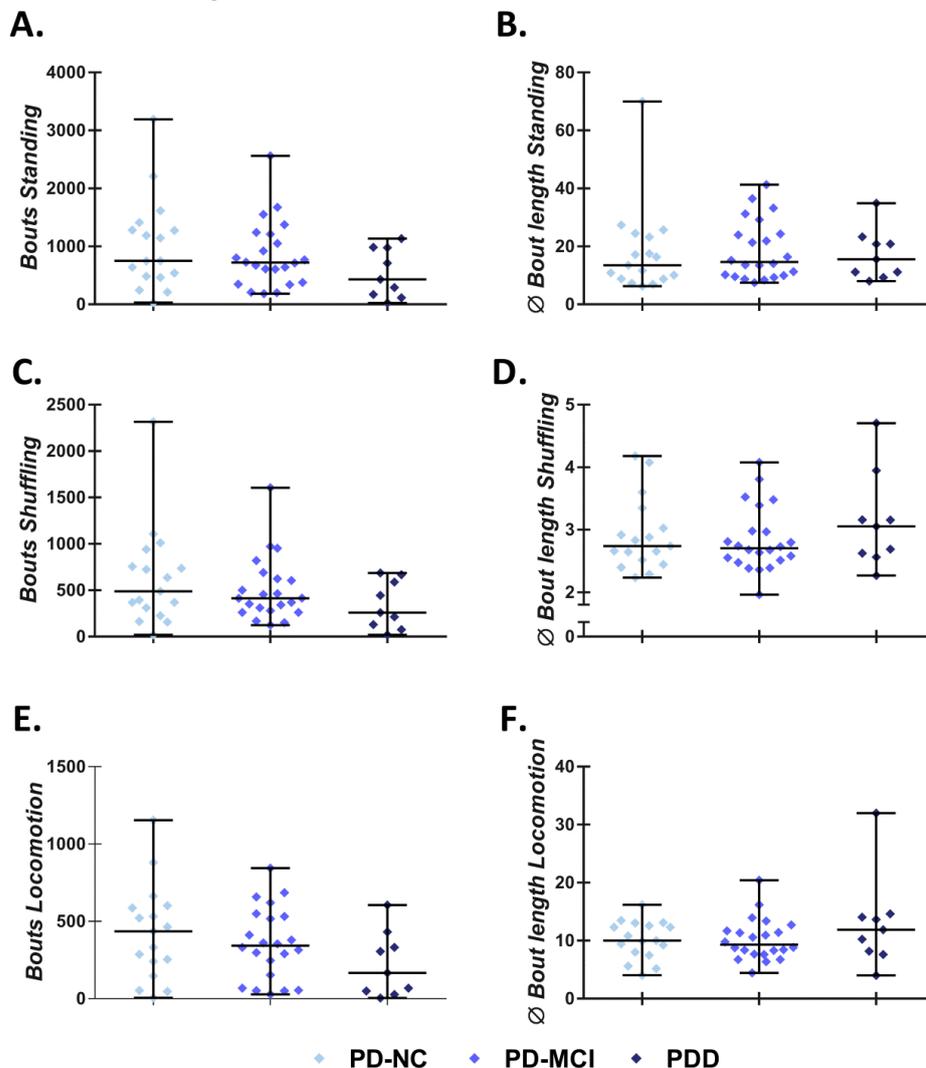
### Frequency of inactive Behaviors



**Abbildung 3.10: Inaktive Parameter der Dimension *Frequency* bei kognitiven Subgruppen.** PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung; Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Klammern hervorgehoben (p-Werte angegeben).

Die Parameter der Dimension *Frequency* von aktiven *Behaviors* zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0.05$ ). Deskriptiv wies die PDD Gruppe 432 (26-1134) *Bouts Standing* auf, wohingegen die PD-MCI Gruppe 722 (185-2561) und die PD-NC Gruppe 751 (33-3190) aufwiesen ( $p > 0,05$ , Abbildung 3.11 A). Die PDD Gruppe hatte einen Median von 260 (19-686) *Bouts Shuffling*, die PD-MCI Gruppe von 415 (124-1606) und die PD-NC Gruppe von 489 (19-2315;  $p > 0,05$ , Abbildung 3.11 C). Die Mediane der Gruppen für die *Bouts Locomotion* betragen 167 (4-606) für PDD, 343 (29-844) für PD-MCI und 435 (6-1154) für PD-NC ( $p > 0,05$ , Abbildung 3.11 E).

## Frequency of active Behaviors



**Abbildung 3.11: Aktive Parameter der Dimension *Frequency* bei kognitiven Subgruppen.** PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung.

Auch in den anderen Dimensionen wurden keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den kognitiven Subgruppen festgestellt. Die deskriptive Betrachtung der Mediane zeigte eine Tendenz in Richtung eines inaktiveren Bewegungsprofils in der PDD Gruppe auf: In der Dimension *Duration* zeigten die Mediane der PDD Gruppe für den Parameter *Time* der aktiven *Behaviors* (*Standing*, *Shuffling*, *Locomotion*) und intensiver *MET-Categories* (*MET moderate* und *MET vigorous*) deskriptiv tendenziell geringere Werte in der PD-NC und PD-MCI Gruppe ( $p > 0,05$ , vgl. Abbildung 3.12, Abbildung 3.13, Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2).

### Duration of Behaviors A.

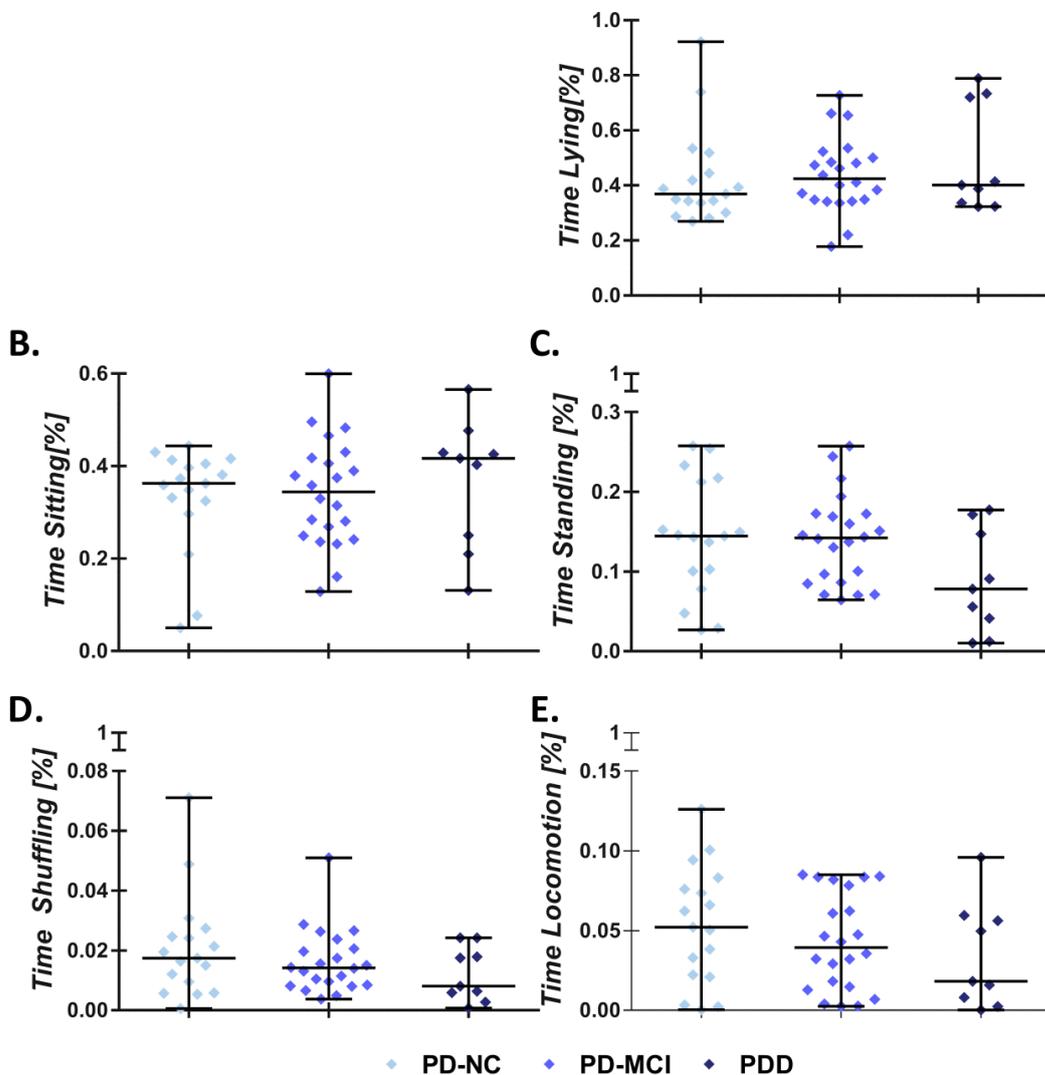
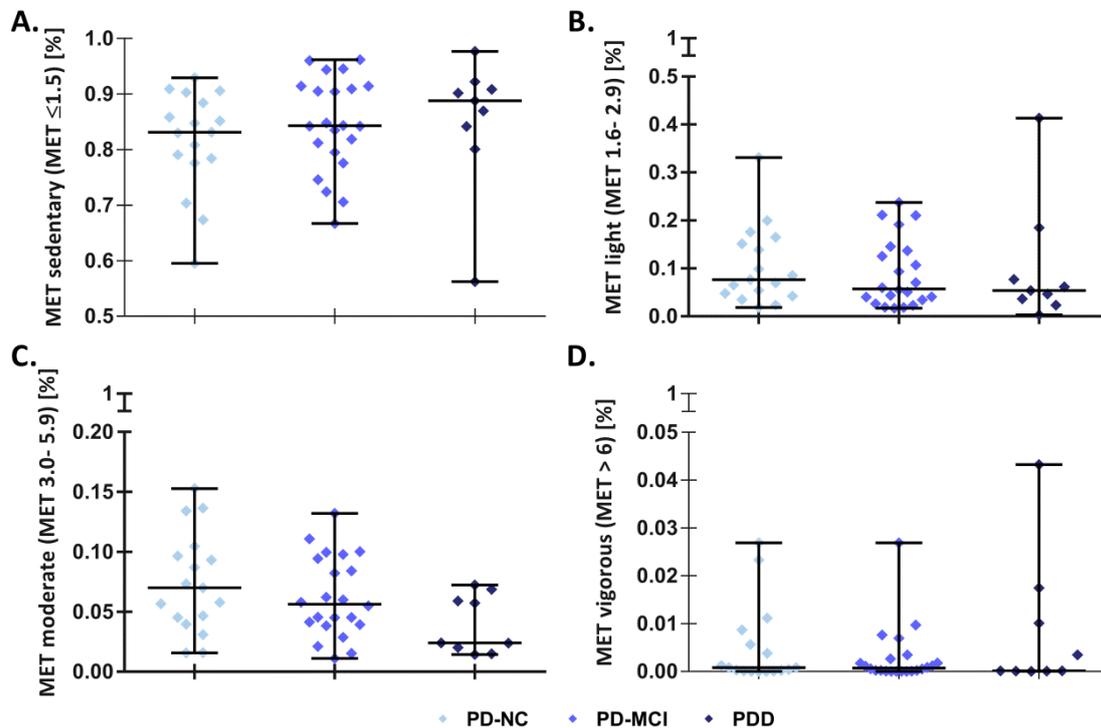


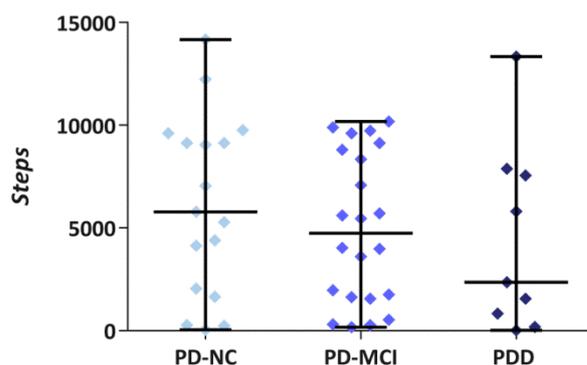
Abbildung 3.12: Parameter der Dimension *Duration* bei kognitiven Subgruppen. PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung.

## Duration of MET-Categories



**Abbildung 3.13: Vergleich der MET-Categories zwischen den kognitiven Subgruppen.** PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung.

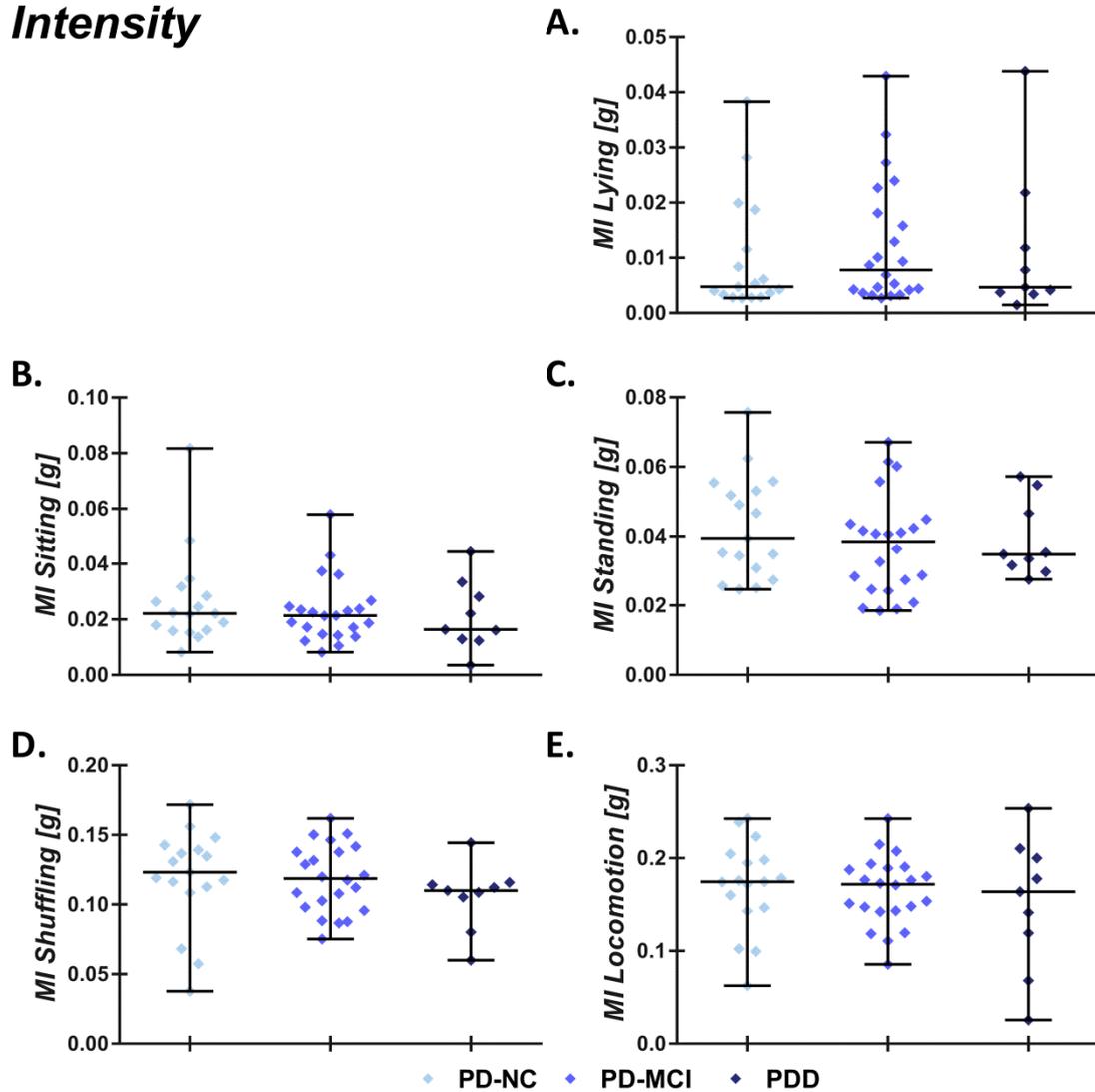
Auch wiesen die Patienten mit Parkinsondemenz im Median lediglich 2362 (15-13346) *Steps* auf, wohingegen die PD-MCI Gruppe Werte von 4742 (167-10181) und die PD-NC Gruppe 5778 (43-14164) zeigten ( $p > 0.05$ , siehe Abbildung 3.14).



**Abbildung 3.14: Steps im Vergleich zwischen den kognitiven Subgruppen.** PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz, PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne signifikante kognitive Beeinträchtigung.

Die Parameter der Dimension *Intensity* zeigten bei der PDD Gruppe deskriptiv ebenfalls tendenziell geringere Werte, jedoch zeigten sich statistisch keine signifikant Unterschiede zwischen den drei kognitiven Subgruppen ( $p > 0.05$ , Tabelle 3.2, Abbildung 3.15 und Abbildung 3.16).

## **Intensity**



**Abbildung 3.15: Parameter der Dimension *Intensity* bei kognitiven Subgruppen.** MI, Movement Intensity; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung.

Tabelle3.2: Parameter der Dimension *Intensity* bei den kognitiven Subgruppen.

Parameter	PD-NC	PD-MCI	PDD	P		
				PD-NC	PD-MCI	
				vs. PDD	vs. PDD	
<i>MI</i> in g	<i>Lying</i>	.005 (.003-.038)	.008 (.003-.043)	.005 (.001-.044)	.80	.65
	<i>Sitting</i>	.022 (.008-.082)	.021 (.008-.058)	.016 (.004-.044)	.57	.75
	<i>Standing</i>	.040 (.025-.076)	.038 (.018-.067)	.035 (.027-.057)	.97	.95
	<i>Shuffling</i>	.123 (.038-.172)	.119 (.075-.162)	.110 (.060-.144)	.21	.38
	<i>Locomotion</i>	.17 (.06-.24)	.17 (.09-.24)	.16 (.03-.25)	.76	.95
	<i>Total</i>	.0296 (.0184-.0634)	.0274 (.0106-.0617)	.0265 (.0058-.0408)	.76	.90
Energy Expenditure	AEE in [ $\frac{MJ}{d}$ ]	832 (514-1477)	775 (202-1081)	664 (314-1205)	.71	.76
	TEE RW	2621 (1898-3500)	2572 (1127-3182)	2306 (1899-3186)	.68	.44
	PAL RW	1.47 (1.32-1.90)	1.48 (1.22-1.80)	1.44 (1.19-1.67)	.75	.81

Angaben der Werte in Median (Minimum – Maximum); AEE, Activity related Energy Expenditure; MI, *Movement Intensity*; PAL, Physical Activity Level; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung; RW, Rohwert; TEE, Total Energy Expenditure.

### Energy Expenditure

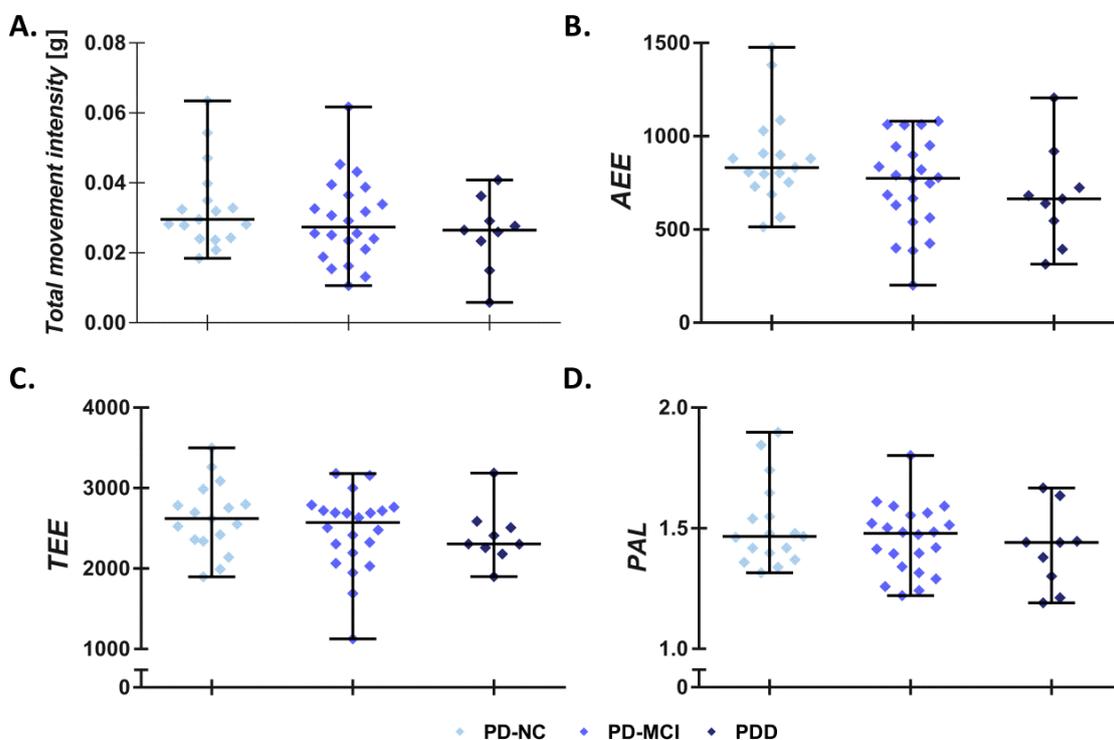


Abbildung 3.16: Vergleich der *Energy Expenditure* Parameter zwischen den kognitiven Subgruppen. AEE, Activity related Energy Expenditure; PAL, Physical Activity Level; PDD, Parkinson-Erkrankung mit Demenz; PD-MCI, Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; PD-NC, Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Beeinträchtigung; TEE, Total Energy Expenditure.

### 3.5 Korrelationsanalysen der Parameter

Die Abbildung 3.17 zeigt, wie die *Behaviors* unterschiedlicher Parameter untereinander korrelierten. Dabei zeigten sich unterschiedliche Muster zwischen verschiedenen *Behaviors* auf der einen und unterschiedlichen Parametern auf der anderen Seite. So wies das *Behavior Sitting* ein von den anderen *Behaviors* abweichendes Korrelationsmuster auf: Es zeigten sich für die Parameter *Time* und *Movement Intensity* relativ geringe Korrelationen mit anderen *Behaviors* derselben Parameter (siehe Abbildung 3.17 A und B).

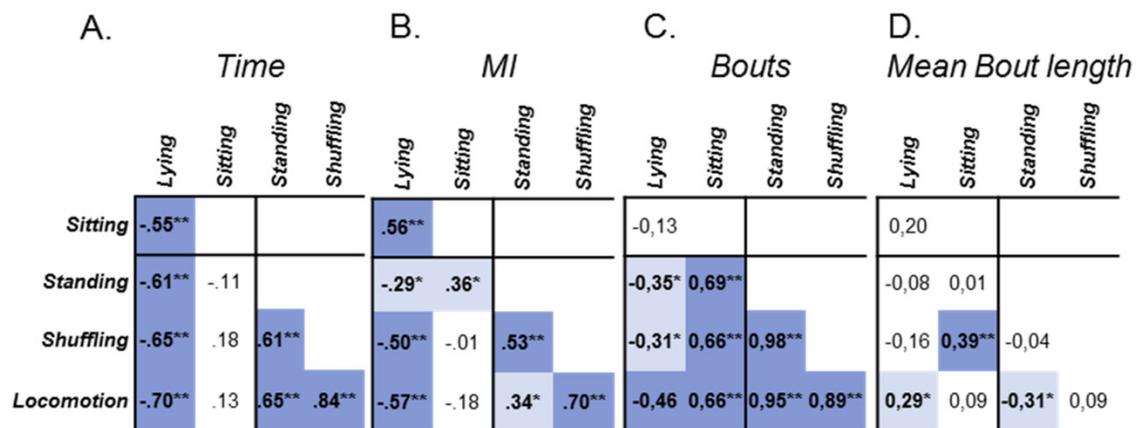


Abbildung 3.17: Korrelationsanalyse (Spearman-Rho-Koeffizienten) von den Parametern unterschiedlicher Behaviors der Patienten mit Parkinson-Erkrankung. \* Signifikanzniveau der Korrelation  $\alpha < 0.05$ ; \*\*Signifikanzniveau der Korrelation  $\alpha < 0.01$ ; MI, *Movement Intensity*.

Bei den Parametern zeigte sich, dass der Parameter *Bouts* relativ starke Korrelationen aller *Behaviors* untereinander aufwies (Abbildung 3.17 A). Auch korrelierten bei den Parametern *Time* und *Movement Intensity* alle *Behaviors*, mit Ausnahme von *Sitting*, untereinander (Abbildung 3.17 B und C). Bei dem Parameter *Mean Bout length* korrelierten hingegen die unterschiedlichen *Behaviors* relativ gering untereinander (Abbildung 3.17 D).

## 4 Diskussion

Ziel dieser Pilotstudie war es, die etablierte Methode der ambulanten Bewegungsmessung auf eine heterogene Kohorte von PD Patienten, insbesondere auf Patienten in späten Krankheitsstadien mit PDD, anzuwenden. Es wurde untersucht, ob diese Methode Unterschiede im *Physical Behavior* zwischen kognitiven Subgruppen bei PD aufzeigen kann, besonders zwischen der PD-MCI Gruppe ohne ADL-Beeinträchtigung und der PDD Gruppe mit ADL-Beeinträchtigung.

Die Ergebnisse zeigten, dass die verwendete Methode auf alle Patienten der Kohorte gleichermaßen angewendet werden konnte. So wurden nach den a priori festgelegten Kriterien in allen Untersuchungsgruppen vergleichbar viele Messtage bzw. Probanden ausgeschlossen. Außerdem zeigten alle Untersuchungsgruppen plausible Werte und unterschieden sich nicht hinsichtlich der in allen Gruppen relativ geringen *Not-wearing-Time*, was Rückschlüsse auf eine gute Compliance der Probanden zulässt.

Bezüglich der klinischen und demographischen Daten zeigte sich, dass die PDD Patienten motorisch stärker betroffen waren und vermehrt depressive Symptome aufwiesen. Um sicherzustellen, dass Unterschiede im Bewegungsprofil nicht auf diese Faktoren zurückzuführen waren, wurden beide Parameter als Kovariaten in den statistischen Modellen berücksichtigt.

Um zu verifizieren, ob mit unserer Kohorte die bisher aufgezeigten Unterschiede zwischen gesunden Personen und PD Patienten mit der hier verwendeten Methode reproduziert werden können, wurde in einem ersten Analyseschritt das Bewegungsprofil der gesunden Kontrollgruppe mit dem der PD Patienten verglichen. Tatsächlich zeigte sich, dass sich das gemessene ambulante Bewegungsprofil zwischen den beiden Gruppen in Parametern aller erfassten Dimensionen unterschied (*Duration*, *Intensity* und *Frequency*). Hierbei war durchgängig ein weniger aktives Bewegungsprofil bei PD Patienten zu erkennen. In der Dimension *Frequency* unterschieden sich die PD Patienten ebenfalls vor allem bei den Parametern aktiver *Physical Behaviors*, besonders durch eine Verminderte Anzahl an *Bouts* verglichen mit den Kontrollpersonen.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich mit den *Physical Behavior* Parametern zwischen PD Patienten mit beeinträchtigten ADL-Funktionen (PDD) und den anderen kognitiven Subgruppen (PD-MCI und PD-NC). Hier fanden sich lediglich in der Dimension *Frequency* statistisch signifikante Unterschiede: PDD Patienten hatten

weniger, aber längere Sitzphasen als PD Patienten ohne Demenz. Bei den anderen Parametern zeigte sich eine Tendenz, die auf ein weniger aktives Verhalten in der PDD Gruppe hindeutete. Dies konnte jedoch statistisch nicht von den anderen beiden Gruppen abgegrenzt werden.

#### **4.1 Ambulantes Bewegungsprofil einer heterogenen Kohorte von PD Patienten**

Die Ergebnisse des ersten Gruppenvergleiches dieser Studie bestätigen die bisherigen Studienbefunde, die berichten, dass sich Patienten mit PD in ihrem *Physical Behavior* in einer Vielzahl von Parametern von älteren Personen ohne neurodegenerative Erkrankung unterscheiden.

Zum einen stärken unsere Ergebnisse die bisherigen Erkenntnisse, dass Patienten mit PD ein weniger aktives *Physical Behavior* zeigen (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.) und dass besonders aktives physisches Verhalten bei Patienten mit PD vermindert ist (Dontje et al., 2013). Sie erweitern zudem diese Erkenntnisse auf eine heterogene Kohorte, die im Gegensatz zu früheren Studien mit vergleichbaren Sensoren kognitiv stark eingeschränkte PD Patienten (MMSE >18) und PD Patienten in späten Krankheitsstadien (H&Y 5) beinhaltete (vgl. Chastin et al., 2010; Lord, Godfrey, et al., 2013).

Für die Dimension *Frequency* weisen die Ergebnisse unserer Studie auf eine relativ große Heterogenität des *Physical Behavior* hin. Im Detail wurde beispielsweise für die untersuchte Kohorte gezeigt, dass PD Patienten bei aktiven *Behaviors* weniger *Bouts* (*Standing*, *Shuffling* und *Locomotion*) aufwiesen, d.h. dass anstrengende *Physical Behaviors*, wie beispielsweise Gehen, seltener initiiert werden. Dies bedeutet aber nicht automatisch, dass alle diese *Behaviors* dann eine längere *Mean Bout length* aufweisen, also nach Initiation auch für einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Dies war lediglich für *Standing* und *Shuffling* der Fall. Der Median für den Parameter *Mean Bout length Locomotion* war deskriptiv sogar niedriger. Es wurde also pro Bewegungsphase zwar länger gestanden und langsame Bewegungen wurden länger ausgeführt, es wurde jedoch nicht länger gegangen. Eine ähnliche Heterogenität wurde bei den *sedentary Behaviors* *Sitting* und *Lying* beobachtet. Diese Heterogenität könnte durch verschiedene Subgruppen bedingt worden sein, welche entgegengesetzte Änderungen des *Physical Behaviors* zeigten und somit die Effekte im Gruppenvergleich nihilieren.

Chastin und Mitarbeiter (Chastin et al., 2010) untersuchten eine Kohorte von 17 Parkinsonpatienten in relativ fortgeschrittenen Krankheitsstadien (H&Y 3- 4) auf Parameter der Dimension *Frequency* (vgl. Kapitel 1.7.1, S. 24). Die Autoren summierten die *Behaviors Lying* und *Sitting* zu einem gemeinsamen *Sedentary Behavior* und zeigten, dass dessen Verteilungsmuster bei der PD Gruppe sich aus weniger *Bouts* mit längeren *Bout lengths* zusammensetzte, also dass bei PD Patienten inaktives Verhalten seltener initiiert und dann nach Initiation länger durchgeführt wurde als bei gesunden älteren Personen der Kontrollgruppe. Im Einklang mit dieser Studie zeigte die PD-Gruppe auch in unserer Studie eine geringere Anzahl von *Sitting Bouts*, was darauf hinweist, dass Patienten mit PD das Verhalten seltener initiieren. Dies galt in unserer Studie jedoch nicht für das *Behavior Lying*. Ebenfalls unterschieden sich die PD Patienten in unserer Studie nicht in dem Parameter *Mean Bout length* von *Lying* und *Sitting*. Dies wirft die Frage auf, ob die Zusammenfassung von *Sitting* und *Lying* zu einem kombinierten *sedentary Physical Behavior* Parameter möglicherweise zu ungenau ist, um die Komplexität des *Physical Behavior* der PD Patienten zu erfassen. Zur Klärung dieser Frage sind Studien mit größeren Kohorten und mit einer möglichst feinen Untergliederung der Bewegungsparameter notwendig.

Lord und Mitarbeiter (Lord, Godfrey, et al., 2013) zeigten bei de-novo diagnostizierten PD Patienten, dass diese eine kürzere *Bout length Walking*, also weniger lange Geh-Phasen als gesunde Personen vergleichbaren Alters aufwiesen. Wir konnten diesen Befund in der untersuchten Kohorte nicht replizieren. Dies könnte sich aus den erheblichen Unterschieden zwischen den untersuchten Kohorten ergeben: In der Kohorte von Lord und Mitarbeitern wurden lediglich PD Patienten mit einem Wert der H&Y von 1-3 untersucht, wohingegen unsere Kohorte nicht nur die frühen, sondern auch die späten Stadien der PD (H&Y 4 und 5) mit einschloss. Außerdem wurden bei Lord und Mitarbeitern Patienten mit ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz (MMSE <24) von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Unterschiede zwischen den Studienergebnissen könnten dafür sprechen, dass Patienten in späteren Stadien der PD eine größere Heterogenität aufweisen. Diese wurde auch bereits in anderen Studien beobachtet (Dontje et al., 2013; Fleiner et al., 2016; Harper et al., 2001; Nagels et al., 2006) und stellt einen bislang zu wenig untersuchten Aspekt dar. Darüber hinaus könnten Unterschiede zwischen der Definition bzw. den Algorithmen zur Berechnung der jeweiligen

Parameter die divergenten Studienergebnisse erklären. In zukünftigen Studien ist deshalb neben der feineren Untergliederung der Parameter besonders der Vergleich des Bewegungsprofils zwischen Patienten in frühen und fortgeschrittenen Stadien der PD wichtig.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es dieser Studie gelungen ist, mit dem verwendeten Bewegungssensor (Dynaport Minimod®) die Ergebnisse anderer Studien zum *Physical Behavior* von Patienten mit PD zu bestätigen und neue Erkenntnisse hinzuzufügen. Damit wurde gezeigt, dass die verwendete Methode auch für PD Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien valide ist.

#### **4.2 Unterschiede zwischen Patienten mit ADL-Beeinträchtigung (PDD) und anderen kognitiven Subgruppen (PD-MCI und PD-NC)**

In dieser Studie trennten die Parameter aus der Dimension *Frequency* trotz der relativ geringen statistischen Power signifikant zwischen der PDD Gruppe und den anderen kognitiven Subgruppen PD-NC und PD-MCI. Probanden mit eingeschränkten ADL-Funktionen saßen also seltener, blieben dafür aber länger sitzen, als Probanden mit erhaltenen ADL-Funktionen. Diese Ergebnisse sprechen für eine herausragende Rolle des *Behaviors Sitting* und dabei besonders der Parameter *Bouts Sitting* und *Mean Bout length Sitting* in der Assoziation mit ADL-Funktionen. Nach dem Kenntnisstand des Autors sind bislang keine anderen Studien zum *Physical Behavior* von kognitiven Subgruppen bei PD veröffentlicht worden.

Auch mit den bisherigen Studien über objektiv gemessenes *Physical Behavior* bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen in der AD-Forschung lassen sich diese Ergebnisse nicht direkt vergleichen, da diese Studien häufig piezoelektrische Akzelerometer (Aktigraphie, vgl. Kapitel 1.6.1.1, S. 21) verwendeten bzw. die Dimension *Frequency* bislang unzureichend erfasst wurde. Unsere Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die Parameter dieser Dimension *Frequency*, welche die zeitliche Verteilung der einzelnen Bewegungsphasen abbilden, sensitive Marker für Störungen der ADL-Funktionen sein könnten. Daher wäre es empfehlenswert, diese Dimension bei AD Patienten genauer zu untersuchen.

Eine epidemiologische Studie (Chen et al., 2016) mit 1634 unselektierten Probanden mit einem mittleren Alter von 73 Jahren aus Japan zeigte interessante Ergebnisse:

Eine Beeinträchtigung der ADL-Funktionen korrelierte signifikant und relevant mit der *Sedentary Activity* (OR = 1.3) und einer geringeren Anzahl an *Bouts Sedentary* (OR = 0.8), sodass Probanden mit Beeinträchtigung der ADL-Funktionen insgesamt inaktiver waren und länger in diesen inaktiven Phasen ausharrten. Hierbei handelte es sich zwar um keine PD-Kohorte, die Ergebnisse passen jedoch gut zu den Ergebnissen dieser Studie, nämlich dass sich Patienten mit beeinträchtigten ADL-Funktionen durch längere *Bouts Sitting* von Patienten mit intakten ADL-Funktionen unterscheiden.

In den Dimensionen *Duration* und *Intensity* des *Physical Behavior* konnte unsere Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Diese Ergebnisse sind erstaunlich, da die Ergebnisse aus Studien mit PD Patienten, sowie mit Demenzpatienten ein weniger aktives *Physical Behavior* bei beeinträchtigten ADL-Funktionen und kognitiven Defiziten gezeigt hatten (vgl. Kapitel 1.7.1, S. 24). Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich durch die relativ kleine PDD-Gruppengröße und die damit verbundene geringe statistische Power erklärbar. Unsere Studie zeigte, dass die deskriptive Betrachtung durchaus geringere Werte für Parameter der Dimensionen *Duration* und *Intensity* vermuten lässt. Zudem trägt die Heterogenität der PDD-Gruppe zum Fehlen statistisch signifikanter Unterschiede bei.

Unsere Pilotstudie zeigte weiterhin in der Korrelationsanalyse, in welcher Beziehung die Parameter zueinander stehen, interessante Ergebnisse. Diese deuten darauf hin, dass das *Behavior Sitting* und dessen Parameter *Bouts* und *Mean Bout length* sich nicht in gängige quantitative Kategorien des *Physical Behavior* einordnen lassen, etwa wie aktiv oder inaktiv eine Kohorte ist, sondern eine eigene Qualität des *Physical Behavior* repräsentieren. Um diese Hypothese zu verifizieren bedarf es jedoch weiterer Studien mit größeren Kohorten.

Im Hinblick auf die Frage, inwiefern sich PD Patienten mit beeinträchtigten ADL-Funktionen (PDD) von anderen kognitiven Subgruppen unterscheiden (zweiter Teil der Fragestellung), liefert diese Pilotstudie auf mehreren Ebenen Hinweise dafür, dass Bewegungsparameter der Dimension *Frequency* des *Behaviors Sitting* zur Diagnostik einer PDD einen Beitrag leisten könnten: Erstens verbrachte die PDD Gruppe im Gegensatz zu den anderen kognitiven Gruppen die meiste Zeit des Tages im *Physical Behavior Sitting*. Zweitens zeigten die Korrelationsanalysen der Parameter eine eigenständige Qualität auf, die sich nicht in gängige Schemata (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.) einfügen

lässt. Und drittens trennten diese Parameter trotz der geringen statistischen Power zwischen der PDD-Gruppe mit beeinträchtigten ADL-Funktionen und den anderen kognitiven Subgruppen. Bisherige Forschungsarbeiten zeigten deutliche Verbindungen zwischen der Kognition und dem *Physical Behavior*, fokussierten jedoch auf den prädiktiven oder therapeutischen Aspekt (vgl. u.a. Hamer and Chida, 2009; Ahlskog et al., 2011; Sofi et al., 2011; Barnett et al., 2013). Im Hinblick auf die limitierten diagnostischen Möglichkeiten bei der Beurteilung der ADL-Funktionen, ist jedoch die Untersuchung des diagnostischen Aspektes nicht minder interessant. Bei der Betrachtung der klinischen Aspekte kognitiver Einschränkungen (Gauthier et al., 1997; Gélinas et al., 1999; Cook et al., 2008) und allgemeinen Modellvorstellungen zu Behinderung durch Krankheit (Nagi, 1976; Verbrugge and Jette, 1994) scheinen die hier vorgestellten Ergebnisse bei Verwendung des folgenden Erklärungsmodells plausibel: Die durch den kognitiven Abbau abnehmende Initiierung von Handlungen und die dadurch zunehmende Beeinträchtigung der ADL-Funktionen (Cook et al., 2008) bedingen eine Abnahme der Diversität von Verhaltensformen. Diese wird dann durch längere monoforme Verhaltensphasen abgelöst. Hierbei kann ein inaktives *Physical Behavior*, wie beispielsweise das Sitzen vor einem Fernseher (Cook et al., 2008), oder auch ein aktives *Physical Behavior*, z.B. das ständige Herumlaufen (Satlin et al., 1991, Nagels et al., 2006), dann für eine längere Zeit ausgeführt werden. Die hohe Prävalenz von Apathie (15-54%; Starkstein et al., 1992; Aarsland et al., 1999, 2001, 2007) und Agitation (33%; Aarsland et al., 2007) bei PDD Patienten passt gut in dieses Erklärungsmodell bzw. stellt eine andere Bezeichnung desselben Phänomens dar (Cook et al., 2008): Längere monoforme Verhaltensphasen sind bei manchen Patienten durch Agitation, messbar durch aktive *Physical Behaviors*, und bei anderen Patienten durch Apathie, messbar durch inaktive *Physical Behaviors*, geprägt. Wenn beide Ausprägungen in einer Kohorte mit dementen Patienten vorhanden sind, würde dies auch eine relativ große Heterogenität des gemessenen *Physical Behaviors* erklären. Ebenfalls wäre dies eine Erklärung dafür, weshalb die PDD Gruppe sich nicht vorrangig in Parametern der Dimension *Duration* oder *Intensity*, welche sich durch die Heterogenität gegenseitig ausgleichen, von den anderen kognitiven Subgruppen PD-MCI und PD-NC unterschied, sondern in Parametern der Dimension *Frequency*. Alle Erkenntnisse dieser Studie deuten also auf eine Abbildung

der kognitiv bedingten ADL-Beeinträchtigung durch die Parameter der Dimension *Frequency* des *Physical Behaviors Sitting* hin.

### **4.3 Limitationen und Stärken**

#### **4.3.1 Limitationen der Kohorte**

Die relativ kleine Gruppengröße der PDD Gruppe führte zu einer relevanten Reduktion der statistischen Power. Im Hinblick auf die deskriptiven Ergebnisse dieser Arbeit erscheint es wahrscheinlich, dass sich in zukünftigen Studien mit größeren PDD Gruppen auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den kognitiven Gruppen bei weiteren Parametern zeigen. Bedenkt man die erhebliche Belastung der Angehörigen von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Santos-Garcia and Fuente-Fernández, 2014), muss davon ausgegangen werden, dass die Rekrutierung von Patienten mit PDD generell eine große Herausforderung darstellt. Ein Selektionsbias hin zu relativ gesunden Teilnehmern der PDD Gruppe oder PDD Patienten mit besonders um den PD Patienten bemühten Angehörigen, die wissenschaftliche Studien unterstützen, ist deshalb möglich. Ebenfalls führen diese Umstände zu relativ geringen Fallzahlen und hohen Drop-out-Raten, was die statistische Power der Studien beeinträchtigen kann. Trotz dieser Limitationen ist es unserer Studie gelungen, Patienten in fortgeschrittenen motorischen Krankheitsstadien und mit starken kognitiven Beeinträchtigungen in die Kohorte einzuschließen. Da alle Forschungsgruppen vor denselben Herausforderungen stehen, sollten kleine Fallzahlen und deskriptive Beschreibungen keinen Hinderungsgrund für die Veröffentlichung und Diskussion von Ergebnissen darstellen.

Des Weiteren ist es bei der PD nicht möglich, zwischen motorischen und kognitiven Einflüssen auf das *Physical Behavior* komplett zu unterscheiden. Deshalb wurde im statistischen Modell eine Korrektur für die motorische Beeinträchtigung in Form des UPDRS III gewählt.

#### **4.3.2 Limitationen der Bewegungsmessung**

Die Messung des *Physical Behavior* mit Akzelerometern basiert auf technischen Methoden mit einem großen Einfluss von Hard- und Software. Eine ambulante Messung über mehrere Tage kann darüber hinaus durch geräteunabhängige Störfaktoren beeinflusst werden. Eine korrekte Interpretation kann deshalb nur dann erfolgen, wenn eine ausführliche Auseinandersetzung mit geräteabhängigen Einflussfaktoren und eine aus-

fürliche Literaturrecherche zu bislang vorgekommenen geräteunabhängigen Faktoren erfolgen und die daraus gewonnen Erkenntnisse in die Analyse (vgl. Kapitel 2.7, S. 43) und Interpretation einbezogen werden.

#### **4.3.2.1 Geräteunabhängige Limitationen**

Das *Physical Behavior* ist nicht jeden Tag identisch, sondern ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Hierbei sind bislang folgende für diese Studie relevante Faktoren beschrieben worden: An einem Wochentag ist das physische Verhalten generell aktiver, als an einem Tag am Wochenende (Gretebeck and Montoye, 1992; Mâsse et al., 2005; Ward et al., 2005; Watz et al., 2009). Außerdem ist das physische Verhalten von der Jahreszeit abhängig (Levin et al., 1999; Matthews et al., 2001). In dieser Studie konnten aus organisatorischen Gründen diese Aspekte nicht berücksichtigt werden und die erhobenen Daten spiegeln einen Querschnitt über Wochentage und Wochenenden in allen Jahreszeiten wieder. Besonders bei Probanden in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist ein hohes Maß an Flexibilität gegenüber den Patienten und Angehörigen unvermeidbar. So mussten beispielsweise häufig Termine wegen des eingeschränkten Allgemeinzustandes verschoben werden oder unter Berücksichtigung des pflegerischen und therapeutischen Wochenplanes auf bestimmte Tage terminiert werden. Auch wenn die genannten Faktoren bei älteren Probanden im Ruhestand eine geringere Rolle spielen dürften und nach dem Kenntnisstand des Autors vergleichbare Studien diesen Aspekt ebenfalls zu wenig berücksichtigen, sollte dies in zukünftigen Studien beachtet werden.

Zweitens können Fehlmessungen durch fehlerhaftes Anlegen des Messinstrumentes entstehen. So beschreiben Pitta und Kollegen (Pitta et al., 2005), dass bereits ein vergrößerter Bauchumfang (BMI 28) zu einer fehlerhaften Messung führte. Bei bestimmten Personengruppen sind extrinsische Störfaktoren besonders häufig zu erwarten. So wurden eine schlechtere Compliance bei jungen Probanden (Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene) (Troiano et al., 2008) und bei stärker durch Krankheit beeinträchtigten älteren Probanden beobachtet (Kochersberger et al., 1996). White und Mitarbeiter (White et al., 2004) berichteten in einer Studie mit kognitiv eingeschränkten Probanden, dass 30% der Probanden mit AD versuchten, das Akzelerometer abzunehmen. Bislang können die gängigen piezoresistiven oder piezokapazitiven Sensoren (vgl. Kapitel 1.6.1.2, S. 21) eine Fehlmessung nur im Falle einer *Not-wearing-time* eindeutig detektieren. Ein in der Datenvorverarbeitung automatisierter Ausschluss von Fehlmessungen

ist aktuell nicht sicher möglich, da die Anwendungen von Grenzwerten als Ausschlusskriterien die Gefahr birgt, Probanden mit einem extremeren *Physical Behavior* fälschlicherweise auszuschließen (vgl. Kapitel 3.1, S. 45f.). Besonders bei der hier untersuchten Kohorte wäre dieses Risiko hoch gewesen. In der Literatur wird zur Vermeidung von Fehlmessungen eine ausführliche Instruktion der Probanden und Angehörigen, sowie der Einsatz von Logbüchern empfohlen (Murphy, 2009). Beide Empfehlungen wurden beim Studiendesign berücksichtigt und umgesetzt. Da diese Maßnahmen das Auftreten von Fehlmessungen nur zu einem gewissen Grad reduzieren können, sind für zukünftige Studien technische Verbesserungen der Sensoren und Algorithmen zur Detektion von Fehlmessungen wünschenswert.

#### **4.3.2.2 Geräteabhängige Limitationen**

Der in dieser Arbeit verwendete Sensor wurde von den Probanden am Rumpf getragen (vgl. Kapitel 2.5.1, S. 36). Die Position des Sensors bedingt eine unterschiedliche Erkennungsgenauigkeit für jeweils unterschiedliche Bewegungen. So werden Bewegungen, welche den Rumpf nur gering beeinflussen, wie beispielsweise Fahrradfahren oder Gartenarbeit (Nimwegen et al., 2011), schlechter detektiert. Außerdem wurde eine schlechtere Unterscheidung zwischen den *Behaviors Sitting* und *Standing* berichtet (Dijkstra et al., 2010a, 2010b; Groot and Nieuwenhuizen, 2013). Bei den gezeigten Ergebnissen dieser Studie kann davon ausgegangen werden, dass eine ausgeprägte Verzerrung der Ergebnisse eher unwahrscheinlich ist. So zeigten sich bei allen Untersuchungsgruppen plausible Werte und die Intensitäts-Parameter zeigten keinen Hinweis auf große Ungenauigkeiten auf: Bei einem Vergleich der gemessenen Intensitäten wies *Standing* stets eine höhere *Intensity* als *Sitting* auf. Besonders die schwerer betroffenen kognitiven Subgruppen wiesen deskriptiv niedrigere Mediane des Parameters *Sitting Intensity* auf (PD-NC > PD-MCI > PDD). Dies würde sich nicht durch eine fehlerhafte Klassifizierung von *Standing* zu *Sitting* erklären lassen, sondern könnte im Gegenteil lediglich mit einer Unterschätzung des *Behaviors Sitting* erklärt werden. Die tatsächlichen Unterschiede zwischen den kognitiven Subgruppen werden in den Ergebnissen dieser Studie also möglicherweise eher unterschätzt.

Als ein weiteres Defizit der gewählten Sensorposition wurde eine relativ ungenaue Abschätzung des Energieverbrauches beschrieben (Leenders et al., 2001, 2006; Yokoyama et al., 2002; Kuffel et al., 2011). Hinzu kommt, dass die verwendeten Algo-

rithmen nicht für jedes Probandenkollektiv entwickelt bzw. normiert wurden. So vermuten manche Autoren eine Unterschätzung des Energieverbrauchs von älteren Menschen (z.B. Davis and Fox, 2007), da ältere Menschen eine andere Geh-Physiologie aufwiesen (McGibbon and Krebs, 2001) und sie deshalb einen größeren Kraftaufwand benötigten (Davies and Dalsky, 1997). Bei dem hier verwendeten Sensor erwiesen sich die Parameter der *Energy Expenditure* in Validierungsstudien tatsächlich als relativ ungenau (Groot and Nieuwenhuizen, 2013).

Für die Unterscheidung der anderen Parameter des *Physical Behaviors* wurde für den verwendeten Sensor eine relativ hohe Sensitivität ermittelt (Van Hees et al., 2009; Dijkstra et al., 2010a, 2010b) und zudem eine hohe Validität für Patienten mit PD gezeigt (Dijkstra et al., 2008, 2010b).

Für die Interpretation der absoluten Messwerte ist es wichtig die genannten Limitationen zu berücksichtigen. Für den in dieser Studie durchgeführten Vergleich zwischen den Gruppen spielen sie jedoch eine untergeordnete Rolle, da sie alle Untersuchungsgruppen gleichermaßen beeinflussen. Eine Stärke des verwendeten Sensors war, dass er, im Gegensatz zu der Mehrzahl an früheren Studien mit ambulanten Akzelerometer-Messungen (vgl. Kapitel 1.7, S. 24f.), auch inaktive *Behaviors*, wie *Lying* und *Sitting*, sowie der Parameter der Dimension *Frequency* detektieren konnte.

#### **4.3.2.3 Fehlende Tragezeiten**

Bei ambulanten Akzelerometer-Messungen konnten bislang nur selten 100% der 24 Stunden eines Tages gemessen werden (vgl. Kapitel 1.7, S. 24ff.). Entweder wurden nur Ausschnitte des Tages gemessen oder es kam durch das Ablegen des Akzelerometers während der Messung zu *Not-wearing Times* (vgl. Kapitel 2.5.2.1, S. 39), z.B. beim Duschen, Schwimmen oder Schlafen (Ward et al., 2005). Es wurde auch über mangelnde Compliance der Probanden berichtet (Catellier et al., 2005). Das Vorkommen von *Not-wearing Times* differiert je nach angewendeter Analysestrategie und Studiendesign, sodass in unterschiedlichen Studien verschieden große Anteile der Kohorte von der Analyse ausgeschlossen wurden: Bei einer großen amerikanischen Studie wurden 32% der Probanden ausgeschlossen (Troiano et al., 2008), wohingegen bei einer Studie von Hansen und Kollegen (Hansen et al., 2012) nur 6% ausgeschlossen wurden. Da bei laxeren Grenzwerten eine geringere Menge an Probanden bzw. Messzeiten ausgeschlossen werden, besteht grundsätzlich das Dilemma zwischen dem Ausschluss von Proban-

den und fehlerhaften Messungen (Catellier et al., 2005). Auf der einen Seite kann ein Ausschluss von Probanden problematisch sein, da sich Untersuchungsgruppen möglicherweise in der Compliance unterscheiden und ein Ausschluss somit beispielsweise zu einem Bias hin zu gesunden Probanden führen kann (Catellier et al., 2005; Ward et al., 2005). Auf der anderen Seite können zu klein gewählte Ausschnitte aus dem Alltag das Gesamtbild stark verfälschen, etwa wenn die Messungen nur bei Bewegungen oder nur in Ruhephasen durchgeführt werden. In der Literatur wird dieses Thema seit Beginn der ambulanten Akzelerometer-Messungen diskutiert, es gibt aktuell jedoch keine allgemeingültigen Leitlinien (Murphy, 2009).

Eine häufig angewandte Strategie ist der Ausschluss von Messtagen nach einem definierten Grenzwert an *Measuretime*. In der Literatur wurde dieser jedoch sehr heterogen mit Werten zwischen 1 und 16,67 Messstunden definiert (Mâsse et al., 2005). Am häufigsten wurde ein Cut-off-Wert von 10 Stunden *Measuretime* verwendet (Colley et al., 2010), der von Troiano und Mitarbeitern (Troiano et al., 2008) vorgeschlagen worden war.

Die Arbeitsgruppe um Catellier (Catellier et al., 2005) schlug die Imputation der fehlenden Tragezeiten vor: Imputation ist ein Verfahren, welches das physische Verhalten während der *Not-wearing Time* durch Algorithmen auf Basis der gemessenen Tragezeiten abschätzt und zu den gemessenen addiert. Diese Methode ist umso genauer, je mehr Messtage vorhanden sind und je weniger *Not-wearing Times* existieren. Als Untergrenze für verwendbare Tage formulierte die Arbeitsgruppe die „70/80 Regel“: Der Cut-off-Wert für die *Measuretime* wird dadurch festgelegt, dass 70% der Kohorte diese *Measuretime* aufweisen (z.B. 70% der Kohorte weisen Messtage mit einer *Measuretime* von 22h auf). Ein Tag ist für die Imputation geeignet, wenn er eine *Wearing Time* von mindestens 80% der *Measuretime* aufweist (z.B. 80% von 22h = 17,5h).

Allgemeiner Konsens besteht darin, dass Strategien a priori festgelegt werden sollten (Colley et al., 2010) und sehr genau dokumentiert werden sollte, wie die Datenvorverarbeitung erfolgte (Ward et al., 2005). Durch den Fokus auf detailreiche Messungen betrug die maximale Messdauer in dieser Studie drei Tage, sodass von einer Imputation abgesehen wurde. Das Risiko wäre zu hoch gewesen, die physische Aktivität eines Probanden zu überschätzen, da das wahrscheinlichste Verhalten von Probanden der hier untersuchten Kohorte grundsätzlich inaktiv sein dürfte (vgl. Tabelle 1.6, S. 25f.).

In unserer Studie wurden vergleichbar strenge Regeln für den Umgang mit *Not-Wearing-* und *Measuretimes* angewandt (vgl. Kapitel 2.7, S. 43), die deutlich strenger als der häufig verwendete Grenzwert von Troiano und Mitarbeitern (Troiano et al., 2008) und vergleichbaren Studien mit ambulanten Akzelerometern bei PD waren (Dontje et al., 2013). Da in der Literatur ausführlich beschrieben wurde, dass Probanden mit kognitiven Einschränkungen von der Allgemeinbevölkerung differierende Tag-Nacht-Rhythmen aufweisen (Satlin et al., 1991, 1995; Harper et al., 2001; Volicer et al., 2001; Paavilainen et al., 2005), hätten laxere Kriterien zu großen Verzerrungen führen können. Entsprechend den Empfehlungen anderer Forschungsgruppen (Ward et al., 2005) wurden alle methodischen Verfahren und Entscheidungen genau beschrieben und erklärt.

#### **4.3.2.4 Schlussfolgerung aus den methodischen Limitationen**

Im Hinblick auf die methodischen Limitationen der Bewegungsmessung sollten die absoluten Werte lediglich als veranschaulichende Beschreibung der Realität verstanden werden. Der Fokus dieser Arbeit lag vielmehr auf dem Vergleich der Messwerte zwischen unterschiedlichen Untersuchungsgruppen, welche alle in demselben Maße den methodischen Limitationen unterworfen waren.

#### **4.3.3 Limitationen der neuropsychologischen Untersuchung**

Die neuropsychologische Untersuchung wurde in manchen Fällen durch motorische Symptome der Probanden stark beeinträchtigt, sodass einzelne Untersuchungen nach dem Urteil des Untersuchers nicht gewertet werden konnten. Diese Limitation wurde jedoch durch eine große Stärke der Studie ausgeglichen: Die neuropsychologische Einschätzung der Patienten beruhte auf einer großen Batterie von validierten neuropsychologischen Testverfahren, welche verschiedene kognitiven Domänen mehrfach testete. Auch bei verschiedenartigen Einflussfaktoren konnte so eine sichere Einschätzung getroffen werden. Darüber hinaus basierte die kognitive Klassifizierung auf einer umfassenden klinischen Einschätzung des Untersuchers, der neuropsychologischen Testung, des Arztes und eines nahestehenden Angehörigen (vgl. Kapitel 2.2 bis 2.4, S. 34ff.), sodass eine sichere Einteilung in kognitive Subgruppen erfolgen konnte.

#### 4.3.4 Heterogenität

Die Generalisation der Studienergebnisse wird auch durch die beobachtete Heterogenität limitiert. In der Literatur wird ebenfalls über eine ausgeprägte Heterogenität berichtet: Bei Patienten mit PD in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zeigte sich eine große Heterogenität des Parameters *Energy Expenditure* (Dontje et al., 2013). Und bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen wurden Subgruppen mit einem ausgeprägt aktiven *Physical Behavior* beschrieben (Harper et al., 2001; Nagels et al., 2006; Fleiner et al., 2016), sowie mit einem extrem inaktiven *Physical Behavior* (Fleiner et al., 2016). Zukünftige Studien mit verbesserten Sensoren und größeren Kohorten sollten deshalb die Existenz von Subgruppen untersuchen.

#### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Pilotstudie konnte zeigen, dass die Erfassung des ambulanten *Physical Behavior* von PD Patienten mit Akzelerometern auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien möglich ist. Sie ergab Hinweise darauf, dass sich kognitive Subgruppen mit (PDD) und ohne (PD-MCI und PD-NC) ADL-Beeinträchtigung in der Dimension *Frqeuency* im *sedentary Physical Behavior*, genauer im Verteilungsmuster des Sitzverhaltens, unterscheiden. Für die anderen Dimensionen wurde in unserer, sowie anderen Studien gezeigt, dass PD Patienten ein verringertes Volumen und geringere Intensität von aktivem *Physical Behavior* zeigen (vgl. Kapitel 1.7.1, S. 24ff.). Diese Veränderungen könnten vorrangig die motorische Beeinträchtigung widerspiegeln. Im Gegensatz dazu deuten unsere Ergebnisse des zweiten Gruppenvergleiches darauf hin, dass die Dimension *Frequency*, also das Verteilungsmuster des inaktiven physischen Verhaltens, vorrangig den kognitiven ADL-Aspekt widerspiegelt. Somit wäre es möglich, die seltenere Initiierung von neuen Handlungsabläufen bei der kognitiv bedingten ADL-Beeinträchtigung durch Langzeit-Akzelerometermessungen im häuslichen Umfeld objektiv zu erfassen. Die schnelle Weiterentwicklung der Methoden bezüglich Messgenauigkeit, Akkulaufzeit und Tragekomfort dürfte in naher Zukunft ermöglichen, dass dieser objektiver Marker detailliert erforscht und gegebenenfalls in diagnostische Panels aus Bildgebung, biologischen Parametern und klinischen Werten integriert werden kann, um so die Demenzdiagnostik bei der PD zu verbessern (vgl. auch Maetzler et al., 2013; Hobert et al., 2014; Maetzler and Rochester, 2015).

## 5 Zusammenfassung

Im Verlauf der Parkinson Erkrankung (PD) ist die Entwicklung einer Parkinsondemenz (PDD) häufig. Im Hinblick auf therapeutische Möglichkeiten ist die frühe Diagnosestellung der PDD wichtig. Für die Differenzialdiagnostik zwischen der PDD und dem Vorstadium PD-MCI (PD mit leichter kognitiver Beeinträchtigung) ist entscheidend, ob kognitiv bedingte Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) vorliegen. Für diese Beurteilung werden vorrangig Angaben von den Patienten und deren Angehörigen herangezogen. Diese subjektiven Einschätzungen können jedoch ungenau sein und lassen nur eingeschränkt auf die zugrunde liegenden Ursachen der Verhaltensänderungen schließen. Die vorhandenen objektiven Testmethoden sind jedoch zeit- und kostenintensiv und wenig verbreitet. Die Anwendung von Bewegungssensoren stellt eine neue, kostengünstige und objektive Methode dar, das Bewegungsprofil von Patienten im häuslichen Umfeld über einen längeren Zeitraum zu erfassen. Da epidemiologische Studien bei älteren Probanden einen Zusammenhang zwischen der ADL-Funktion und dem Bewegungsprofil aufzeigen konnten, stellt sich die Frage nach dem Potential dieser Methode für die Differenzialdiagnostik der PDD. Über das objektiv gemessene ambulante Bewegungsprofil von kognitiv eingeschränkten PD Patienten gibt es jedoch bislang kaum Erkenntnisse.

Die hier vorgestellte Pilotstudie untersuchte, ob sich das objektiv gemessene Bewegungsprofil zwischen PD Patienten mit beeinträchtigten ADL-Funktionen (PDD) im Vergleich zu den anderen kognitiven Subgruppen PD-MCI und PD ohne kognitive Beeinträchtigung (PD-NC) unterscheidet. Zur Validierung des Bewegungssensors wurde in einem ersten Schritt untersucht, ob sich das Bewegungsprofil aller PD Patienten (PD Total) von dem Bewegungsprofil von älteren Personen ohne neurodegenerative Erkrankung (Kontrollpersonen, KO) in den in der Literatur beschriebenen Charakteristika unterscheidet.

Insgesamt nahmen 55 PD Patienten und 18 Kontrollpersonen an dieser Studie teil. Basierend auf einer neuropsychologischen Testung und einem personalisierten Interview zur Beurteilung der ADL wurden die Patienten einer der drei kognitiven Subgruppen (PDD, PD-MCI und PD-NC) zugeordnet. Neben den demographischen Charakteristika wurden der motorische Schweregrad der PD und die depressive Symptomatik erfasst. Alle Probanden trugen den ambulanten Bewegungssensor (Dynaport

Minimod®) für maximal 3 Tage. Messungen wurden ausgeschlossen (komplett oder einzelne Messtage), sofern die registrierte Messzeit <24 h oder die Tragezeit <19 h 20 min pro Tag betrug. Aufgrund des Datenniveaus wurden nicht parametrische Verfahren angewandt (z.B. Mann-Whitney-U-Tests, ordinale logistische Regression). Zum Vergleich der kognitiven Subgruppen wurden die Schwere der motorischen und depressiven Symptomatik als Kovariaten in dem statistischen Modell berücksichtigt.

Aufgrund der oben definierten Kriterien wurden Messungen von neun Probanden (2 KO, 4 PD-NC, 1 PD-MCI, 2 PDD) ausgeschlossen. Somit gingen Daten von 48 PD Patienten und 16 Kontrollpersonen mit durchschnittlich 2.05 Messtagen in die Analysen ein. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der gemessenen Tragezeit des Bewegungssensors oder der ausgeschlossenen einzelnen Messtage statistisch nicht voneinander ( $P > 0.05$ ). Die bisherigen Erkenntnisse zum ambulanten Bewegungsprofil von PD Patienten konnten bestätigt und ergänzt werden: Die PD Patienten zeigten ein inaktiveres Bewegungsprofil ( $P < 0.05$ ) und unterschieden sich in einzelnen Parametern des zeitlichen Verteilungsmusters des aktiven physischen Verhaltens von den Kontrollpersonen ( $P < 0.05$ ). Der Vergleich der kognitiven Subgruppen ergab Hinweise darauf, dass Parameter des zeitlichen Verteilungsmusters von inaktivem physischen Verhalten die PDD Gruppe von den anderen kognitiven Subgruppen abgrenzte: Patienten saßen weniger oft aber dafür verweilten sie jeweils länger in dieser sitzenden Position ( $P < 0.05$ ).

In dieser Arbeit wurde erstmalig das ambulante Bewegungsprofil von PDD Patienten untersucht. Unsere Ergebnisse belegen, dass der Bewegungssensor auch in späten PD Stadien angewendet werden kann. Als unterscheidendes Merkmal zwischen PD-MCI (ohne ADL-Beeinträchtigung) und PDD (mit ADL-Beeinträchtigung) wurde das Verteilungsmuster des Sitzverhaltens identifiziert. Im Gegensatz zu dem vermindertem Volumen aktiver physischer Verhaltensweisen und der geringeren Intensität des Bewegungsprofils, die sich bei PD Patienten im Allgemeinen zeigen, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass das Verteilungsmuster des inaktiven physischen Verhaltens den kognitiven ADL-Aspekt, also die seltenere Initiierung von neuen Handlungsabläufen, widerspiegelt. Durch die objektive Abbildung dieser kognitiv bedingten ADL-Beeinträchtigung könnte die untersuchte Methode die Differenzialdiagnostik der PDD verbessern und somit frühere Interventionen ermöglichen.







## 7 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P.P., Tekin, S., Emre, M., Cummings, J.L., 2007. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 36–42.
- Aarsland, D., Cummings, J.L., Larsen, J.P., 2001. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 16, 184–191.
- Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., Cummings, J.L., 1999. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 67, 492–496.
- Aarsland, D., Zuccai, J., Brayne, C., 2005. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20, 1255–1263.
- Abernethy, B., 1988. Dual-task methodology and motor skills research: some applications and methodological constraints. *Journal of Human Movement Studies* 14, 101–132.
- ACSM, 2013. American College of Sports Medicine (ACSM)'s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Wolters Kluwer Health.
- Ahlskog, J.E., Geda, Y.E., Graff-Radford, N.R., Petersen, R.C., 2011. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin. Proc.* 86, 876–884.
- Ainsworth, B.E., Haskell, W.L., Herrmann, S.D., Meckes, N., Bassett, D.R. Jr, Tudor-Locke, C., Greer, J.L., Vezina, J., Whitt-Glover, M.C., Leon, A.S., 2011. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 43, 1575–1581.
- Ainsworth, B.E., Haskell, W.L., Leon, A.S., Jacobs, D. Jr, Montoye, H.J., Sallis, J.F., Paffenbarger, R. Jr, 1993. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 25, 71–80.
- Ainsworth, B.E., Haskell, W.L., Whitt, M.C., Irwin, M.L., Swartz, A.M., Strath, S.J., O'Brien, W.L., Bassett, D. Jr, Schmitz, K.H., Emplaincourt, P.O., Jacobs, D. Jr, Leon, A.S., 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32, 498–504.
- Alessandro, S., Ceravolo, R., Brusa, L., Pierantozzi, M., Costa, A., Galati, S., Placidi, F., Romigi, A., Iani, C., Marzetti, F., 2010. Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunculopontine nucleus: Focus on sleep and cognitive domains. *Journal of the Neurological Sciences* 289, 44-48.
- Amboni, M., Barone, P., Hausdorff, J.M., 2013. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord* 28, 1520–1533.
- Andersson, M., Janson, C., Emtner, M., 2014. Accuracy of Three Activity Monitors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison with Video Recordings. *COPD*. Apaydin, H., Ahlskog, J.E., Parisi, J.E., Boeve, B.F., Dickson, D.W., 2002. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 59, 102–112.
- Apaydin, H., Ahlskog, J.E., Parisi, J.E., Boeve, B.F., Dickson, D.W., 2002. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa

- response. *Arch Neurol* 59, 102–112. Arnold, G., Eggert, K.M., 2012. Leitlinie Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. Thieme.
- Arnold, G., Eggert, K.M., 2012. Leitlinie Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. Thieme.
- Bäckström, D.C., Domellöf, M.E., Linder, J., Olsson, B., Öhrfelt, A., Trupp, M., Zetterberg, H., Blennow, K., Forsgren, L., 2015. Cerebrospinal fluid patterns and the risk of future dementia in early, incident Parkinson disease. *JAMA neurology* 72, 1175–1182.
- Balzer-Geldsetzer, M., Costa, A.S.F.B. da, Kronenbürger, M., Schulz, J.B., Röske, S., Spottke, A., Wüllner, U., Klockgether, T., Storch, A., Schneider, C., Riedel, O., Wittchen, H.-U., Seifried, C., Hilker, R., Schmidt, N., Witt, K., Deuschl, G., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Liepelt-Scarfone, I., Gräber-Sultan, S., Berg, D., Gasser, T., Kalbe, E., Bodden, M., Oertel, W.H., Dodel, R., 2011. Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology* 37, 168–176.
- Bao, M.-H., 2000. Micro mechanical transducers: pressure sensors, accelerometers and gyroscopes. Elsevier.
- Barnes, D.E., Blackwell, T., Stone, K.L., Goldman, S.E., Hillier, T., Yaffe, K., Study of Osteoporotic Fractures, 2008. Cognition in older women: the importance of daytime movement. *J Am Geriatr Soc* 56, 1658–1664.
- Barnett, J.H., Hachinski, V., Blackwell, A.D., 2013. Cognitive health begins at conception: addressing dementia as a lifelong and preventable condition. *BMC Med* 11, 246.
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., Weintraub, D., 2011. Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 2483–2495.
- Bäumler, G., 1985. Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Hogrefe.
- Berg, D., Godau, J., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Lerche, S., Stockner, H., Gaenslen, A., Mahlknecht, P., Huber, H., 2012. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 20, 102-108.
- Berg, D., Postuma, R.B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G.M., Hardy, J., Lang, A.E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., Deuschl, G., 2014. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 29, 454–462.
- Boggio, P.S., Ferrucci, R., Rigonatti, S.P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., Fregni, F., 2006. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 249, 31–38.
- Bohnen, N.I., Albin, R.L., Muller, M.L.T.M., Petrou, M., Kotagal, V., Koeppe, R.A., Scott, P.J.H., Frey, K.A., 2015. Frequency of Cholinergic and Caudate Nucleus Dopaminergic Deficits Across the Predemented Cognitive Spectrum of Parkinson Disease and Evidence of Interaction Effects. *JAMA Neurology* 72, 194.
- Bohnen, N.I., Kaufer, D.I., Hendrickson, R., Ivanco, L.S., Lopresti, B.J., Constantine, G.M., Mathis, C.A., Davis, J.G., Moore, R.Y., Dekosky, S.T., 2006. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 253, 242–247.

- Bohnen, N.I., Koeppe, R.A., Minoshima, S., Giordani, B., Albin, R.L., Frey, K.A., Kuhl, D.E., 2011. Cerebral Glucose Metabolic Features of Parkinson Disease and Incident Dementia: Longitudinal Study. *Journal of Nuclear Medicine* 52, 848-855.
- Bohnen, N.I., Muller, M.L.T.M., Kotagal, V., Koeppe, R.A., Kilbourn, M.R., Gilman, S., Albin, R.L., Frey, K.A., 2012. Heterogeneity of Cholinergic Denervation in Parkinson's Disease without Dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 32, 1609-1617.
- Bonomi, A.G., 2011. Physical activity recognition using a wearable accelerometer, in: *Sensing Emotions*. Springer, 41–51.
- Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Rocca, W.A., 1999. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 52, 1214–1220.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., Rüb, U., 2002. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249 Suppl 3, III/1–III/5.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R.A.I. de, Jansen Steur, E.N.H., Braak, E., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197–211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., Del Tredici, K., 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318, 121–134.
- Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E.N.H., Del Tredici, K., Vos, R.A.I. de, 2005. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64, 1404–1410.
- Bronnick, K., Ehrt, U., Emre, M., De Deyn, P.P., Wesnes, K., Tekin, S., Aarsland, D., 2006. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 1136–1142.
- Brown, B.M., Peiffer, J.J., Sohrabi, H.R., Mondal, A., Gupta, V.B., Rainey-Smith, S.R., Taddei, K., Burnham, S., Ellis, K.A., Szoek, C., Masters, C.L., Ames, D., Rowe, C.C., Martins, R.N., A. I. B. L., 2012. Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly. *Transl Psychiatry* 2, e191.
- Bruin, E.D. de, Hartmann, A., Uebelhart, D., Murer, K., Zijlstra, W., 2008. Wearable systems for monitoring mobility-related activities in older people: a systematic review. *Clin Rehabil* 22, 878–895.
- Buchman, A.S., Wilson, R.S., Bennett, D.A., 2008. Total daily activity is associated with cognition in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 697–701.
- Busse, M.E., Pearson, O.R., Van Deursen, R., Wiles, C.M., 2004. Quantified measurement of activity provides insight into motor function and recovery in neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 884–888.
- Bussmann, J.B., Berg-Emons, R.J. van den, 2013. To total amount of activity..... and beyond: perspectives on measuring physical behavior. *Frontiers in psychology* 4, 463.
- Bussmann, J.B., Tulen, J.H., Herel, E.C. van, Stam, H.J., 1998. Quantification of physical activities by means of ambulatory accelerometry: a validation study. *Psychophysiology* 35, 488–496.

- Calne, D.B., Lees, A.J., 1988. Late progression of post-encephalitic Parkinson's syndrome. *Can J Neurol Sci* 15, 135–138.
- Carnero-Pardo, C., Gurpegui, M., Sanchez-Cantalejo, E., Frank, A., Mola, S., Barquero, M.S., Montoro-Rios, M.T., Trans-E. U. R. O. T. E. S. T Group, 2006. Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: a naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurol* 6, 15.
- Caspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M., 1985. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 100, 126–131.
- Catellier, D.J., Hannan, P.J., Murray, D.M., Addy, C.L., Conway, T.L., Yang, S., Rice, J.C., 2005. Imputation of missing data when measuring physical activity by accelerometry. *Med Sci Sports Exerc* 37, 555–562.
- Cavanaugh, J.T., Ellis, T.D., Earhart, G.M., Ford, M.P., Foreman, K.B., Dibble, L.E., 2012. Capturing ambulatory activity decline in Parkinson's disease. *J Neurol Phys Ther* 36, 51–57.
- Chartier-Harlin, M.-C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., Douay, X., Lincoln, S., Levecque, C., Larvor, L., Andrieux, J., Hulihan, M., others, 2004.  $\alpha$ -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *The Lancet* 364, 1167–1169.
- Chastin, S.F.M., Baker, K., Jones, D., Burn, D., Granat, M.H., Rochester, L., 2010. The pattern of habitual sedentary behavior is different in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25, 2114–2120.
- Chastin, S.F.M., Granat, M.H., 2010. Methods for objective measure, quantification and analysis of sedentary behaviour and inactivity. *Gait Posture* 31, 82–86.
- Chen, K.Y., Bassett, D.R. Jr, 2005. The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. *Med Sci Sports Exerc* 37, 490–500.
- Chen, R.C., Chang, S.F., Su, C.L., Chen, T.H., Yen, M.F., Wu, H.M., Chen, Z.Y., Liou, H.H., 2001. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 57, 1679–1686.
- Chen, T., Narazaki, K., Haeuchi, Y., Chen, S., Honda, T., Kumagai, S., 2016. Associations of Sedentary Time and Breaks in Sedentary Time with Disability in Instrumental Activities of Daily Living in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Physical Activity and Health* 13, 303-309.
- Christ, J.B.M., Fruhmann Berger, M., Riedl, E., Prakash, D., Csoti, I., Molt, W., Gräber, S., Brockmann, K., Berg, D., Liepelt-Scarfone, I., 2013. How precise are activities of daily living scales for the diagnosis of Parkinson's disease dementia? A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 371–374.
- Colley, R., Gorber, S.C., Tremblay, M.S., 2010. Quality control and data reduction procedures for accelerometry-derived measures of physical activity. *Health Rep* 21, 63–69.
- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S.S., Vandrovcova, J., Holton, J.L., Collins, C., Lashley, T., Kallis, C., Williams, D.R., Silva, R. de, Lees, A.J., Revesz, T., 2011. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 134, 1493–1505.
- Cook, C., Fay, S., Rockwood, K., 2008. Decreased initiation of usual activities in people with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *International Psychogeriatrics* 20, 952–963.

- Cosgrove, J., Alty, J.E., Jamieson, S., 2015. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 91, 212–220.
- Costa, A., Carlesimo, G.A., Caltagirone, C., Mazzone, P., Pierantozzi, M., Stefani, A., Peppe, A., 2010. Effects of deep brain stimulation of the pedunculopontine area on working memory tasks in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 16, 64–67.
- Cruise, K.E., Bucks, R.S., Loftus, A.M., Newton, R.U., Pegoraro, R., Thomas, M.G., 2011. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand* 123, 13–19.
- Dauer, W., Przedborski, S., 2003. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39, 889–909.
- David, R., Mulin, E., Friedman, L., Le Duff, F., Cygankiewicz, E., Deschaux, O., Garcia, R., Yesavage, J.A., Robert, P.H., Zeitzer, J.M., 2012. Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* 20, 806–814.
- Davies, M.J., Dalsky, G.P., 1997. Economy of mobility in older adults. *J Orthop Sports Phys Ther* 26, 69–72.
- Davis, M.G., Fox, K.R., 2007. Physical activity patterns assessed by accelerometry in older people. *Eur J Appl Physiol* 100, 581–589.
- De Renzi, E., Lucchelli, F., 1988. Ideational apraxia. *Brain* 111 ( Pt 5), 1173–1185.
- Del Tredici, K., Braak, H., 2016. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 42, 33–50.
- Desai, A.K., Grossberg, G.T., Sheth, D.N., 2004. Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. *CNS Drugs* 18, 853–875.
- Dibble, L.E., Addison, O., Papa, E., 2009. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *J Neurol Phys Ther* 33, 14–26.
- Dijkstra, B., Kamsma, Y., Zijlstra, W., 2010a. Detection of gait and postures using a miniaturised triaxial accelerometer-based system: accuracy in community-dwelling older adults. *Age Ageing* 39, 259–262.
- Dijkstra, B., Kamsma, Y.P., Zijlstra, W., 2010b. Detection of gait and postures using a miniaturized triaxial accelerometer-based system: accuracy in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 91, 1272–1277.
- Dijkstra, B., Zijlstra, W., Scherder, E., Kamsma, Y., 2008. Detection of walking periods and number of steps in older adults and patients with Parkinson's disease: accuracy of a pedometer and an accelerometry-based method. *Age Ageing* 37, 436–441.
- Doi, T., Makizako, H., Shimada, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., Park, H., Suzuki, T., 2015. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 62, 1–6.
- Dontje, M.L., Greef, M.H. de, Speelman, A.D., Nimwegen, M. van, Krijnen, W.P., Stolk, R.P., Kamsma, Y.P., Bloem, B.R., Munneke, M., Schans, C.P. van der, 2013. Quantifying daily physical activity and determinants in sedentary patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 878–882.

- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R.G., Broe, G.A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I.G., Olanow, C.W., Poewe, W., Sampaio, C., Tolosa, E., Emre, M., 2007. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 22, 2314–2324.
- Dubois, B., Ruberg, M., Javoy-Agid, F., Ploska, A., Agid, Y., 1983. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 288, 213–218.
- Dujardin, K., Dubois, B., Tison, F., Durif, F., Bourdeix, I., Péré, J.-J., Duhamel, A., 2010. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. *Mov Disord* 25, 2769–2776.
- Dunlop, D.D., Song, J., Arnston, E.K., Semanik, P.A., Lee, J., Chang, R.W., Hootman, J.M., 2015. Sedentary time in US older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *J Phys Act Health* 12, 93–101.
- Dunnewold, R.J., Hoff, J.I., Pelt, H.C. van, Fredrikze, P.Q., Wagemans, E.A., Hilten, B.J. van, 1998. Ambulatory quantitative assessment of body position, bradykinesia, and hypokinesia in Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 15, 235–242.
- Earhart, G.M., Falvo, M.J., 2013. Parkinson disease and exercise. *Compr Physiol* 3, 833–848.
- Elbers, R., Wegen, E.E. van, Rochester, L., Hetherington, V., Nieuwboer, A., Willems, A.M., Jones, D., Kwakkel, G., 2009. Is impact of fatigue an independent factor associated with physical activity in patients with idiopathic Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 24, 1512–1518.
- Emre, M., 2003. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2, 229–237.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E.J., Deuschl, G., De Deyn, P.P., Durif, F., Kulisevsky, J., Laar, T. van, Lees, A., Poewe, W., Robillard, A., Rosa, M.M., Wolters, E., Quarg, P., Tekin, S., Lane, R., 2004. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351, 2509–2518.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G.A., Cummings, J., Dickson, D.W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., Dubois, B., 2007. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22, 1689–707.
- Erickson, K.I., Barr, L.L., Weinstein, A.M., Banducci, S.E., Akl, S.L., Santo, N.M., Leckie, R.L., Oakley, M., Saxton, J., Aizenstein, H.J., Becker, J.T., Lopez, O.L., 2013. Measuring physical activity using accelerometry in a community sample with dementia. *J Am Geriatr Soc* 61, 158–159.
- Fahn, S., Elton, R., 1987. Unified rating scale for Parkinson's disease, Recent developments in Parkinson's disease. Macmillan.
- Fahrenberg, J., Foerster, F., Smeja, M., Müller, W., 1997. Assessment of posture and motion by multichannel piezoresistive accelerometer recordings. *Psychophysiology* 34, 607–612.
- Fahrenberg, J., Leonhart, R., Foerster, F., 2012. Alltagsnahe Psychologie mit hand-held PC und physiologischem Mess-System.

- Fall, P.A., Axelson, O., Fredriksson, M., Hansson, G., Lindvall, B., Olsson, J.E., Granérus, A.K., 1996. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol* 49, 637–641.
- Farrer, M., Kachergus, J., Forno, L., Lincoln, S., Wang, D.-S., Hulihan, M., Maraganore, D., Gwinn-Hardy, K., Wszolek, Z., Dickson, D., Langston, J.W., 2004. Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol* 55, 174–179.
- Fénelon, G., Alves, G., 2010. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 289, 12–17.
- Fleiner, T., Haussermann, P., Mellone, S., Zijlstra, W., 2016. Sensor-based assessment of mobility-related behavior in dementia: feasibility and relevance in a hospital context. *International Psychogeriatrics* 28, 1687-1694.
- Fokkenrood, H.J.P., Verhofstad, N., Houten, M.M.L. van den, Lauret, G.J., Wittens, C., Scheltinga, M.R.M., Teijink, J.A.W., 2014. Physical activity monitoring in patients with peripheral arterial disease: validation of an activity monitor. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 48, 194–200.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198.
- Forbes, D., Thiessen, E.J., Blake, C.M., Forbes, S.C., Forbes, S., 2013. Exercise programs for people with dementia. *The Cochrane Library*.
- Freedson, P.S., Miller, K., 2000. Objective monitoring of physical activity using motion sensors and heart rate. *Res Q Exerc Sport* 71, 21–29.
- Garcia-Garcia, D., Clavero, P., Gasca Salas, C., Lamet, I., Arbizu, J., Gonzalez-Redondo, R., Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., 2012. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 39, 1767-1777.
- Gauthier, S., Gélinas, I., Gauthier, L., 1997. Functional disability in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 9, 163–165.
- Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., Gauthier, S., 1999. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *American Journal of Occupational Therapy* 53, 471–481.
- Giasson, B.I., Duda, J.E., Murray, I.V., Chen, Q., Souza, J.M., Hurtig, H.I., Ischiropoulos, H., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., 2000. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* 290, 985–989.
- Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Hilten, J.J. van, LaPelle, N., Movement Disorder Society U. P. D. R. S Revision Task Force, 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23, 2129–2170.
- Graessel, E., Viegas, R., Stemmer, R., Kuchly, B., Kornhuber, J., Donath, C., 2009. The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and

- validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients. *Int Psychogeriatr* 21, 103–112.
- Graham, J.E., Ostir, G.V., Fisher, S.R., Ottenbacher, K.J., 2008. Assessing walking speed in clinical research: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 14, 552–562.
- Grant, D.A., Berg, E.A., 1948. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38, 404–411.
- Gretebeck, R.J., Montoye, H.J., 1992. Variability of some objective measures of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 24, 1167–1172.
- Groot, S. de, Nieuwenhuizen, M.G., 2013. Validity and reliability of measuring activities, movement intensity and energy expenditure with the DynaPort MoveMonitor. *Med Eng Phys* 35, 1499–1505.
- Guzman, J.N., Sanchez-Padilla, J., Wokosin, D., Kondapalli, J., Ilijic, E., Schumacker, P.T., Surmeier, D.J., 2010. Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature* 468, 696–700.
- Halliday, G., Hely, M., Reid, W., Morris, J., 2008. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 115, 409–415.
- Halliday, G.M., Blumbergs, P.C., Cotton, R.G., Blessing, W.W., Geffen, L.B., 1990. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 510, 104–107.
- Halliday, G.M., Leverenz, J.B., Schneider, J.S., Adler, C.H., 2014. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 29, 634–650.
- Hamer, M., Chida, Y., 2009. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine* 39, 3–11.
- Hansen, B.H., Kolle, E., Dyrstad, S.M., Holme, I., Anderssen, S.A., 2012. Accelerometer-determined physical activity in adults and older people. *Med Sci Sports Exerc* 44, 266–272.
- Harper, D.G., Stopa, E.G., McKee, A.C., Satlin, A., Harlan, P.C., Goldstein, R., Volicer, L., 2001. Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry* 58, 353–360.
- Harrell, F.E., 2015. Regression Models for Continuous Y and Case Study in Ordinal Regression, in: *Regression Modeling Strategies*. Springer International Publishing, 359–387.
- Harrell, J.S., McMurray, R.G., Baggett, C.D., Pennell, M.L., Pearce, P.F., Bangdiwala, S.I., 2005. Energy costs of physical activities in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 37, 329–336.
- Härtig, J. C. Markowitsch H. J. Calabrese P. Deisinger K. & Kessler, 2000. Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung (WSM-R). Huber.
- Hasegawa, M., Nonaka, T., Masuda-Suzukake, M., 2016. Prion-like mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. Elsevier.
- Hatfield, C.F., Herbert, J., Someren, E.J.W. van, Hodges, J.R., Hastings, M.H., 2004. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 127, 1061–1074.

- Hely, M.A., Reid, W.G.J., Adena, M.A., Halliday, G.M., Morris, J.G.L., 2008. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23, 837–844.
- Hendelman, D., Miller, K., Baggett, C., Debold, E., Freedson, P., 2000. Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field. *Med Sci Sports Exerc* 32, 442–449.
- Hilten, J. van, Hoogland, G., Velde, E. Van der, Van Dijk, J., Kerkhof, G., Roos, R., 1993. Quantitative assessment of parkinsonian patients by continuous wrist activity monitoring. *Clinical neuropharmacology* 16, 36–45.
- Hilten, J.J. van, Braat, E.A., Velde, E.A. van der, Middelkoop, H.A., Dijk, J.G. van, Lighart, G.J., Roos, R.A., 1995. Hypokinesia in Parkinson's disease: influence of age, disease severity, and disease duration. *Mov Disord* 10, 424–432.
- Hilten, J.J. van, Hoogland, G., Velde, E.A. van der, Middelkoop, H.A., Kerkhof, G.A., Roos, R.A., 1993. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56, 874–877.
- Hirsch, E.C., Graybiel, A.M., Duyckaerts, C., Javoy-Agid, F., 1987. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 84, 5976–5980.
- Hobert, M., Maetzler, W., Aminian, K., Chiari, L., 2014. Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 130, 139–147.
- Hobson, J.P., Edwards, N.I., Meara, R.J., 2001. The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: a new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 15, 241–246.
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D., 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427–442.
- Huang, Z., Fuente-Fernández, R. de la, Stoessl, A.J., 2003. Etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 30 Suppl 1, 10–18.
- Hughes, A.J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S.E., Lees, A.J., 1992. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 42, 1142–1146.
- Hurtig, H.I., Trojanowski, J.Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Clark, C.M., Glosser, G., Stern, M.B., Gollomp, S.M., Arnold, S.E., 2000. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54, 1916–1921.
- Ibáñez, P., Bonnet, A.-M., Débarges, B., Lohmann, E., Tison, F., Pollak, P., Agid, Y., Dürr, A., Brice, A., 2004. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364, 1169–1171.
- Irwin, D.J., White, M.T., Toledo, J.B., Xie, S.X., Robinson, J.L., Van Deerlin, V., Lee, V.M.-Y., Leverenz, J.B., Montine, T.J., Duda, J.E., 2012. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology* 72, 587–598.
- Jain, A., Martens, W., Mutz, G., Weiß, R.K., Stephan, E., 1996. Towards a comprehensive technology for recording and analysis of multiple physiological parameters within their behavioural and environmental context. *Perspectives* 6, 7.

- James, B.D., Boyle, P.A., Bennett, D.A., Buchman, A.S., 2012. Total daily activity measured with actigraphy and motor function in community-dwelling older persons with and without dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 26, 238–245.
- James, W.P.T., Schofield, E.C., others, 1990. *Human energy requirements. A manual for planners and nutritionists.* Oxford University Press.
- Jellinger, K.A., 1991. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 14, 153–197.
- Jenner, P., Morris, H.R., Robbins, T.W., Goedert, M., Hardy, J., Ben-Shlomo, Y., Bolam, P., Burn, D., Hindle, J.V., Brooks, D., 2013. Parkinson's disease—the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J Parkinsons Dis* 3, 1–11.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H.-U., Dodel, R., Otto, J., Ebersbach, G., Kessler, J., 2008. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 14, 93–101.
- Karagiozis, H., Gray, S., Sacco, J., Shapiro, M., Kawas, C., 1998. The Direct Assessment of Functional Abilities (DAFA): a comparison to an indirect measure of instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 38, 113–121.
- Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., Jaffe, M.W., 1963. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama* 185, 914–919.
- Kehagia, A.A., Barker, R.A., Robbins, T.W., 2010. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 9, 1200–1213.
- Keus, S.H.J., Bloem, B.R., Hendriks, E.J.M., Bredero-Cohen, A.B., Munneke, M., Practice Recommendations Development Group, 2007. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 22, 451–60.
- Klein, J.C., Eggers, C., Kalbe, E., Weisenbach, S., Hohmann, C., Vollmar, S., Baudrexel, S., Diederich, N.J., Heiss, W.D., Hilker, R., 2010. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 74, 885–892.
- Kochersberger, G., McConnell, E., Kuchibhatla, M.N., Pieper, C., 1996. The reliability, validity, and stability of a measure of physical activity in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil* 77, 793–795.
- Kosaka, K., Tsuchiya, K., Yoshimura, M., 1988. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 7, 299–305.
- Kövari, E., Gold, G., Herrmann, F.R., Canuto, A., Hof, P.R., Bouras, C., Giannakopoulos, P., 2003. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 106, 83–88.
- Kuffel, E.E., Crouter, S.E., Haas, J.D., Frongillo, E.A., Bassett, D.R. Jr, 2011. Validity of estimating minute-by-minute energy expenditure of continuous walking bouts by accelerometry. *Int J Behav Nutr Phys Act* 8, 92.
- Kuhlmei, A., Walther, B., Becker, T., Müller, U., Nikolaus, T., 2013. Actigraphic daytime activity is reduced in patients with cognitive impairment and apathy. *Eur Psychiatry* 28, 94–97.

- Kusumi, M., Nakashima, K., Harada, H., Nakayama, H., Takahashi, K., 1996. Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago City, Japan: comparison with a study carried out 12 years ago. *Neuroepidemiology* 15, 201–207.
- Kwakkel, G., Goede, C.J.T. de, Wegen, E.E.H. van, 2007. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl 3, 478–487.
- Langston, J.W., Forno, L.S., Tetrud, J., Reeves, A.G., Kaplan, J.A., Karluk, D., 1999. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 46, 598–605.
- Lee, H.-J., Shin, S.Y., Choi, C., Lee, Y.H., Lee, S.-J., 2002. Formation and removal of alpha-synuclein aggregates in cells exposed to mitochondrial inhibitors. *J Biol Chem* 277, 5411–5417.
- Leenders, N.Y., Sherman, W.M., Nagaraja, H.N., 2006. Energy expenditure estimated by accelerometry and doubly labeled water: do they agree? *Med Sci Sports Exerc* 38, 2165–2172.
- Leenders, N.Y., Sherman, W.M., Nagaraja, H.N., Kien, C.L., 2001. Evaluation of methods to assess physical activity in free-living conditions. *Med Sci Sports Exerc* 33, 1233–1240.
- Lees, A.J., Hardy, J., Revesz, T., 2009. Parkinson's disease. *Lancet* 373, 2055–2066.
- Levin, S., Jacobs, D. Jr, Ainsworth, B.E., Richardson, M.T., Leon, A.S., 1999. Intra-individual variation and estimates of usual physical activity. *Ann Epidemiol* 9, 481–488.
- Liepert-Scarfone, I., Gauss, K., Maetzler, W., Müller, K., Bormann, C., Fruhmann Berger, M., Timmers, M., Streffer, J., Berg, D., 2013. Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology* 41, 174–182.
- Lineweaver, T.T., Bond, M.W., Thomas, R.G., Salmon, D.P., 1999. A normative study of Nelson's (1976) modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in healthy older adults. *Clin Neuropsychol* 13, 328–347.
- Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., Mollenhauer, B., Adler, C.H., Marder, K., Williams-Gray, C.H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M.C., Burn, D.J., Barker, R.A., Emre, M., 2012. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 27, 349–356.
- Lord, S., Galna, B., Rochester, L., 2013. Moving forward on gait measurement: toward a more refined approach. *Mov. Disord.* 28, 1534–1543.
- Lord, S., Godfrey, A., Galna, B., Mhiripiri, D., Burn, D., Rochester, L., 2013. Ambulatory activity in incident Parkinson's: more than meets the eye? *J. Neurol.* 260, 2964–2972.
- Maetzler, W., Domingos, J., Srulijes, K., Ferreira, J.J., Bloem, B.R., 2013. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 28, 1628–1637.
- Maetzler, W., Hausdorff, J.M., 2012. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 27, 627–633.
- Maetzler, W., Rochester, L., 2015. Body-worn sensors-the brave new world of clinical measurement? *Mov Disord* 30, 1203–1205.

- Maidment, I., Fox, C., Boustani, M., 2006. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. The Cochrane Library.
- Makizako, H., Liu-Ambrose, T., Shimada, H., Doi, T., Park, H., Tsutsumimoto, K., Uemura, K., Suzuki, T., 2014. Moderate-Intensity Physical Activity, Hippocampal Volume, and Memory in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 70, 480–486.
- Mandal, P.K., Pettegrew, J.W., Masliah, E., Hamilton, R.L., Mandal, R., 2006. Interaction between A $\beta$  Peptide and  $\alpha$  Synuclein: Molecular Mechanisms in Overlapping Pathology of Alzheimer's and Parkinson's in Dementia with Lewy Body Disease. *Neurochemical Research* 31, 1153–1162.
- Mann, D.M., Yates, P.O., Hawkes, J., 1983. The pathology of the human locus ceruleus. *Clin Neuropathol* 2, 1–7.
- Manning-Bog, A.B., McCormack, A.L., Li, J., Uversky, V.N., Fink, A.L., Di Monte, D.A., 2002. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 277, 1641–1644.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M.M., Chaudhuri, K.R., N. M. S. S Validation Group, 2011. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 399–406.
- Mâsse, L.C., Fuemmeler, B.F., Anderson, C.B., Matthews, C.E., Trost, S.G., Catellier, D.J., Treuth, M., 2005. Accelerometer data reduction: a comparison of four reduction algorithms on select outcome variables. *Med Sci Sports Exerc* 37, 544–554.
- Matthews, C.E., Freedson, P.S., Hebert, J.R., Stanek, E. 3rd, Merriam, P.A., Rosal, M.C., Ebbeling, C.B., Ockene, I.S., 2001. Seasonal variation in household, occupational, and leisure time physical activity: longitudinal analyses from the seasonal variation of blood cholesterol study. *Am J Epidemiol* 153, 172–183.
- Mattila, P.M., Rinne, J.O., Helenius, H., Dickson, D.W., R oytt , M., 2000. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 100, 285–290.
- Mayeux, R., Marder, K., Cote, L.J., Denaro, J., Hemenegildo, N., Mejia, H., Tang, M.X., Lantigua, R., Wilder, D., Gurland, B., 1995. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 142, 820–827.
- McGibbon, C.A., Krebs, D.E., 2001. Age-related changes in lower trunk coordination and energy transfer during gait. *J Neurophysiol* 85, 1923–1931.
- McNaught, K.S.P., Belizaire, R., Jenner, P., Olanow, C.W., Isacson, O., 2002. Selective loss of 20S proteasome alpha-subunits in the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 326, 155–158.
- McNaught, K.S.P., Björklund, L.M., Belizaire, R., Isacson, O., Jenner, P., Olanow, C.W., 2002. Proteasome inhibition causes nigral degeneration with inclusion bodies in rats. *Neuroreport* 13, 1437–1441.
- Memory Clinic NPZ, M.C., 2005. The Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease CERAD-Plus. Memory Clinic-NPZ.
- Merrilees, J., Dowling, G.A., Hubbard, E., Mastick, J., Ketelle, R., Miller, B.L., 2013. Characterization of apathy in persons with frontotemporal dementia and the impact on family caregivers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 27, 62–67.

- Montoye, H.J., Kemper, H.C., Saris, W.H., Washburn, R.A., 1996. Measuring physical activity and energy expenditure. Human Kinetics Publishers.
- Moore, D.J., Palmer, B.W., Patterson, T.L., Jeste, D.V., 2007. A review of performance-based measures of functional living skills. *J Psychiatr Res* 41, 97–118.
- Morgante, L., Rocca, W.A., Di Rosa, A.E., De Domenico, P., Grigoletto, F., Meneghini, F., Reggio, A., Savettieri, G., Castiglione, M.G., Patti, F., 1992. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 42, 1901–1907.
- Mori, H., Kondo, T., Yokochi, M., Matsumine, H., Nakagawa-Hattori, Y., Miyake, T., Suda, K., Mizuno, Y., 1998. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 51, 890–892.
- Murphy, S.L., 2009. Review of physical activity measurement using accelerometers in older adults: Considerations for research design and conduct. *Preventive Medicine* 48, 108–114.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B., 2005. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65, 1239–1245.
- Nagels, G., Engelborghs, S., Vloeberghs, E., Van Dam, D., Pickut, B.A., De Deyn, P.P., 2006. Actigraphic measurement of agitated behaviour in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 21, 388–393.
- Nagi, S.Z., 1976. An epidemiology of disability among adults in the United States. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society* 439–467.
- Nakano, I., Hirano, A., 1983. Neuron loss in the nucleus basalis of Meynert in parkinsonism-dementia complex of Guam. *Ann Neurol* 13, 87–91.
- Nelson, H.E., 1976. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313–324.
- Nicklas, W.J., Youngster, S.K., Kindt, M.V., Heikkila, R.E., 1987. MPTP, MPP+ and mitochondrial function. *Life Sci* 40, 721–729.
- Nimwegen, M. van, Speelman, A.D., Hofman-van Rossum, E.J., Overeem, S., Deeg, D.J., Borm, G.F., Horst, M.H. van der, Bloem, B.R., Munneke, M., 2011. Physical inactivity in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 258, 2214–2221.
- Nombela, C., Bustillo, P.J., Castell, P.F., Sanchez, L., Medina, V., Herrero, M.T., 2011. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol* 2, 82.
- Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C., Rodríguez, M., 2008. Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23, 548–559.
- Paavilainen, P., Korhonen, I., Lötjönen, J., Cluitmans, L., Jylhä, M., Särelä, A., Partinen, M., 2005. Circadian activity rhythm in demented and non-demented nursing-home residents measured by telemetric actigraphy. *J Sleep Res* 14, 61–68.
- Pal, E., Nagy, F., Aschermann, Z., Balazs, E., Kovacs, N., 2010. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 25, 2311–2317.

- Parise, G., Brose, A.N., Tarnopolsky, M.A., 2005. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Exp Gerontol* 40, 173–180.
- Parise, G., Phillips, S.M., Kaczor, J.J., Tarnopolsky, M.A., 2005. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults. *Free Radic Biol Med* 39, 289–295.
- Parkinson, J., 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14, 223–36.
- Parkinson-Study-Group, P.S., 1999. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 340, 757–763.
- Parkkinen, L., Pirttilä, T., Alafuzoff, I., 2008. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol* 115, 399–407.
- París, A.P., Saleta, H.G., Cruz Crespo Maraver, M. de la, Silvestre, E., Freixa, M.G., Torrellas, C.P., Pont, S.A., Nadal, M.F., Garcia, S.A., Bartolomé, M.V.P., Fernández, V.L., Bayés, A.R., 2011. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 1251–1258.
- Pate, R.R., O'Neill, J.R., Lobelo, F., 2008. The evolving definition of “sedentary”. *Exerc Sport Sci Rev* 36, 173–178.
- Patel, A.V., Bernstein, L., Deka, A., Feigelson, H.S., Campbell, P.T., Gapstur, S.M., Colditz, G.A., Thun, M.J., 2010. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 172, 419–429.
- Patel, S., Park, H., Bonato, P., Chan, L., Rodgers, M., 2012. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil* 9, 21.
- Perry, E.K., Curtis, M., Dick, D.J., Candy, J.M., Attack, J.R., Bloxham, C.A., Blessed, G., Fairbairn, A., Tomlinson, B.E., Perry, R.H., 1985. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48, 413–421.
- Petersen, R.C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256, 183–194.
- Petzinger, G.M., Jakowec, M.W., 2012. 37 Animal Models of Basal Ganglia Injury, in: *Parkinson's Disease*, Pfeiffer, R.I (Hrg.), CRC Press, 437–471.
- Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C. Jr, Chance, J.M., Filos, S., 1982. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 37, 323–329.
- Pfeiffer, R.F., Wszolek, Z.K., Ebadi, M., 2012. *Parkinson's Disease*, Second Edition. Taylor & Francis.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report*. Department of Health and Human Services.
- Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M.A., Decramer, M., Gosselink, R., 2005. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 86, 1979–1985.
- Pletnikova, O., West, N., Lee, M.K., Rudow, G.L., Skolasky, R.L., Dawson, T.M., Marsh, L., Troncoso, J.C., 2005. Aβ deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging* 26, 1183–1192.
- Poehlman, E.T., Dvorak, R.V., 1998. Energy expenditure in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2, 115–118.

- Poehlman, E.T., Dvorak, R.V., 2000. Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 71, 650S–655S.
- Prince, M.J., 2014. World Alzheimer Report 2014: dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Disease International (ADI)*.
- Pschyrembel, W., Amberger, S., 2004. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. De Gruyter.
- Rajput, A.H., Rozdilsky, B., Rajput, A., Ang, L., 1990. Levodopa efficacy and pathological basis of Parkinson syndrome. *Clin Neuropharmacol* 13, 553–558.
- Ricciardi, L., Piano, C., Rita Bentivoglio, A., Fasano, A., 2015. Pedunculopontine Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease Dementia. *Biological Psychiatry* 77, e35-40.
- Richard, I.H., McDermott, M.P., Kurlan, R., Lyness, J.M., Como, P.G., Pearson, N., Factor, S.A., Juncos, J., Serrano Ramos, C., Brodsky, M., Manning, C., Marsh, L., Shulman, L., Fernandez, H.H., Black, K.J., Panisset, M., Christine, C.W., Jiang, W., Singer, C., Horn, S., Pfeiffer, R., Rottenberg, D., Slevin, J., Elmer, L., Press, D., Hyson, H.C., McDonald, W., 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 78, 1229–1236.
- Ridgel, A.L., Kim, C.-H., Fickes, E.J., Muller, M.D., Alberts, J.L., 2011. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *J Aging Phys Act* 19, 87–98.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., Heuser, I., Oertel, W., Reichmann, H., Riederer, P., Trenkwalder, C., Dodel, R., Wittchen, H.-U., 2008. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 255, 255–264.
- Rikli, R.E., 2000. Reliability, validity, and methodological issues in assessing physical activity in older adults. *Res Q Exerc Sport* 71, S89–S96.
- Rinne, J.O., Lönnberg, P., Marjamäki, P., Rinne, U.K., 1989. Brain muscarinic receptor subtypes are differently affected in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain Res* 483, 402–406.
- Rochester, L., Chastin, S.F.M., Lord, S., Baker, K., Burn, D.J., 2012. Understanding the impact of deep brain stimulation on ambulatory activity in advanced Parkinson's disease. *J Neurol* 259, 1081–1086.
- Rochester, L., Jones, D., Hetherington, V., Nieuwboer, A., Willems, A.M., Kwakkel, G., Wegen, E. van, 2006. Gait and gait-related activities and fatigue in Parkinson's disease: what is the relationship? *Disabil Rehabil* 28, 1365–1371.
- Rose, S., Nomoto, M., Jackson, E.A., Gibb, W.R., Jaehnig, P., Jenner, P., Marsden, C.D., 1993. Age-related effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment of common marmosets. *Eur J Pharmacol* 230, 177–185.
- Rosenberg, D.E., Bellettiere, J., Gardiner, P.A., Villarreal, V.N., Crist, K., Kerr, J., 2015. Independent Associations Between Sedentary Behaviors and Mental, Cognitive, Physical, and Functional Health Among Older Adults in Retirement Communities. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 71, 78-83.

- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., Karlawish, J., Siderowf, A., 2010. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord* 25, 1170–1176.
- Saito, N., Yamamoto, T., Sugiura, Y., Shimizu, S., Shimizu, M., 2004. Lifecorder: a new device for the long-term monitoring of motor activities for Parkinson's disease. *Intern Med* 43, 685–692.
- Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, F.J.G., Burkhard, P.R., Aminian, K., 2007. Ambulatory monitoring of physical activities in patients with Parkinson's disease. *IEEE Trans Biomed Eng* 54, 2296–2299.
- Samitz, G., 2002. Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie: evidenzbasierter Leitfaden für Klinik und Praxis. Marseille.
- Samitz, G., Egger, M., Zwahlen, M., 2011. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology* 40, 1382–1400.
- Sammer, G., Reuter, I., Hullmann, K., Kaps, M., Vaitl, D., 2006. Training of executive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248, 115–119.
- Santos-García, D., Fuente-Fernández, R. de la, 2014. Factors contributing to caregivers' stress and burden in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 131, 203–210.
- Satlin, A., Teicher, M.H., Lieberman, H.R., Baldessarini, R.J., Volicer, L., Rheaume, Y., 1991. Circadian locomotor activity rhythms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 5, 115–126.
- Satlin, A., Volicer, L., Stopa, E.G., Harper, D., 1995. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 16, 765–771.
- Schrag, A., Schott, J.M., 2006. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 5, 355–363.
- Schretlen, D., 1997. Brief Test of Attention (BTA). Psychological Assessment Resources, Florida.
- Shannon, C.E., 1949. Communication in the presence of noise. *Proceedings of the IRE* 37, 10–21.
- Shephard, R.J., 2003. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 37, 197–206.
- Sherman, M.Y., Goldberg, A.L., 2001. Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative diseases. *Neuron* 29, 15–32.
- Shulman, L.M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K.E., Stevenson, R., Vaughan, C.G., Gruber-Baldini, A.L., Reich, S.G., Weiner, W.J., 2006. Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 794–799.
- Shults, C.W., 2006. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 1661–1668.
- Siderowf, A., Logroscino, G., 2014.  $\beta$ -Amyloid in CSF A window into Parkinson disease dementia.
- Sikkes, S.A.M., Lange-de Klerk, E.S.M. de, Pijnenburg, Y.A.L., Scheltens, P., Uitdehaag, B.M.J., 2009. A systematic review of Instrumental Activities of Daily Living scales in dementia: room for improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 7–12.
- Singleton, A.B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Nussbaum, R., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Maraganore, D., Adler, C., Cookson, M.R., Muenter, M., Baptista,

- M., Miller, D., Blancato, J., Hardy, J., Gwinn-Hardy, K., 2003. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302, 841.
- Skidmore, F.M., Mackman, C.A., Pav, B., Shulman, L.M., Garvan, C., Macko, R.F., Heilman, K.M., 2008. Daily ambulatory activity levels in idiopathic Parkinson disease. *J Rehabil Res Dev* 45, 1343–1348.
- Slaughter, J.R., Slaughter, K.A., Nichols, D., Holmes, S.E., Martens, M.P., 2001. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13, 187–196.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G.F., Casini, A., Macchi, C., 2011. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 269, 107–117.
- Speelman, A.D., Nimwegen, M. van, Borm, G.F., Bloem, B.R., Munneke, M., 2011. Monitoring of walking in Parkinson's disease: validation of an ambulatory activity monitor. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 402–404.
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., Robinson, R., 1992. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4, 134–139.
- Sticker, G., Kapferer, R., 1933. *Die Werke des Hippokrates. Die hippokratische Schriftensammlung in neuer deutscher Übersetzung.* Stuttgart 1940.
- Stubbs, B., Eggermont, L., Soundy, A., Probst, M., Vandenbulcke, M., Vancampfort, D., 2014. What are the factors associated with physical activity (PA) participation in community dwelling adults with dementia? A systematic review of PA correlates. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 59, 195–203.
- Sturm, W., Willmes, K., Horn, W., 1993. *Leistungs-Prüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+).*
- Swartz, A.M., Strath, S.J., Bassett, D. Jr, O'Brien, W.L., King, G.A., Ainsworth, B.E., 2000. Estimation of energy expenditure using CSA accelerometers at hip and wrist sites. *Med Sci Sports Exerc* 32, 450–456.
- Tak, E., Kuiper, R., Chorus, A., Hopman-Rock, M., 2013. Prevention of onset and progression of basic {ADL} disability by physical activity in community dwelling older adults: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 12, 329–338.
- Tang, J.E., Hartman, J.W., Phillips, S.M., 2006. Increased muscle oxidative potential following resistance training induced fibre hypertrophy in young men. *Appl Physiol Nutr Metab* 31, 495–501.
- Tang, Y., Ge, J., Liu, F., Wu, P., Guo, S., Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ding, Z., Wu, J., 2016. Cerebral Metabolic Differences Associated with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *PLOS ONE* 11, e0152716.
- Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., Langston, J.W., 1999. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281, 341–346.
- Toth, M.J., Fishman, P.S., Poehlman, E.T., 1997. Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 48, 88–91.
- Troiano, R.P., Berrigan, D., Dodd, K.W., Mâsse, L.C., Tilert, T., McDowell, M., 2008. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 40, 181–188.
- Tudor-Locke, C., Washington, T.L., Ainsworth, B.E., Troiano, R.P., 2009. Linking the American Time Use Survey (ATUS) and the Compendium of Physical Activities: methods and rationale. *J Phys Act Health* 6, 347–353.

- Uversky, V.N., Li, J., Fink, A.L., 2001. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 500, 105–108.
- Van Den Eeden, S.K., Tanner, C.M., Bernstein, A.L., Fross, R.D., Leimpeter, A., Bloch, D.A., Nelson, L.M., 2003. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 157, 1015–1022.
- Van Hees, V.T., Slootmaker, S.M., De Groot, G., Van Mechelen, W., Van Lummel, R.C., 2009. Reproducibility of a triaxial seismic accelerometer (DynaPort). *Med Sci Sports Exerc* 41, 810–817.
- Vander Borgh, T., Minoshima, S., Giordani, B., Foster, N.L., Frey, K.A., Berent, S., Albin, R.L., Koeppe, R.A., Kuhl, D.E., 1997. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med* 38, 797–802.
- Verbrugge, L.M., Jette, A.M., 1994. The disablement process. *Social Science & Medicine* 38, 1–14.
- Vives-Bauza, C., Przedborski, S., 2011. Mitophagy: the latest problem for Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 17, 158–165.
- Vives-Bauza, C., Zhou, C., Huang, Y., Cui, M., Vries, R.L.A. de, Kim, J., May, J., Tocilescu, M.A., Liu, W., Ko, H.S., Magrané, J., Moore, D.J., Dawson, V.L., Grailhe, R., Dawson, T.M., Li, C., Tieu, K., Przedborski, S., 2010. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 378–383.
- Volicer, L., Harper, D.G., Manning, B.C., Goldstein, R., Satlin, A., 2001. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 158, 704–711.
- Volpicelli-Daley, L.A., Luk, K.C., Patel, T.P., Tanik, S.A., Riddle, D.M., Stieber, A., Meaney, D.F., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., 2011. Exogenous  $\alpha$ -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron* 72, 57–71.
- Wang, B., Abraham, N., Gao, G., Yang, Q., 2016. Dysregulation of autophagy and mitochondrial function in Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration* 5.
- Wang, H.-F., Yu, J.-T., Tang, S.-W., Jiang, T., Tan, C.-C., Meng, X.-F., Wang, C., Tan, M.-S., Tan, L., 2015. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86, 135–143.
- Ward, D.S., Evenson, K.R., Vaughn, A., Rodgers, A.B., Troiano, R.P., 2005. Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations. *Med Sci Sports Exerc* 37, 582–588.
- Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., Magnussen, H., 2009. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 33, 262–272.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Duda, J.E., Katz, I.R., Stern, M.B., 2004. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 52, 784–788.
- Westerterp, K.R., 2004. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab (Lond)* 1, 5.
- White, H.K., McConnell, E.S., Bales, C.W., Kuchibhatla, M., 2004. A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral

- symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *J Am Med Dir Assoc* 5, 89–97.
- Whitehouse, P.J., Hedreen, J.C., White, C. 3rd, Price, D.L., 1983. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 13, 243–248.
- Wilbur, J., Marquez, D.X., Fogg, L., Wilson, R.S., Staffileno, B.A., Hoyem, R.L., Morris, M.C., Bustamante, E.E., Manning, A.F., 2012. The relationship between physical activity and cognition in older Latinos. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 67, 525–534.
- Williams-Gray, C.H., Evans, J.R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T.W., Brayne, C., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Sawcer, S.J., Barker, R.A., 2009. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132, 2958–2969.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., Leon, M. de, DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Duijn, C. van, Visser, P., Petersen, R.C., 2004. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256, 240–246.
- Witting, W., Kwa, I.H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M., Swaab, D.F., 1990. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 27, 563–572.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, V.O., 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 17, 37–49.
- Yesavage, J.A., Sheikh, J.I., 1986. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist* 5, 165–173.
- Yokoyama, Y., Kawamura, T., Tamakoshi, A., Noda, A., Hirai, M., Saito, H., Ohno, Y., 2002. Comparison of accelerometry and oxymetry for measuring daily physical activity. *Circ J* 66, 751–754.
- Young, T.L., Granic, A., Yu Chen, T., Haley, C.B., Edwards, J.D., 2010. Everyday reasoning abilities in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 25, 2756–2761.
- Zeitner, J.M., David, R., Friedman, L., Mulin, E., Garcia, R., Wang, J., Yesavage, J.A., Robert, P.H., Shannon, W., 2013. Phenotyping apathy in individuals with Alzheimer disease using functional principal component analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 21, 391–397.
- Zheng, B., Liao, Z., Locascio, J.J., Lesniak, K.A., Roderick, S.S., Watt, M.L., Eklund, A.C., Zhang-James, Y., Kim, P.D., Hauser, M.A., Grünblatt, E., Moran, L.B., Mandel, S.A., Riederer, P., Miller, R.M., Federoff, H.J., Wüllner, U., Papapetropoulos, S., Youdim, M.B., Cantuti-Castelvetri, I., Young, A.B., Vance, J.M., Davis, R.L., Hedreen, J.C., Adler, C.H., Beach, T.G., Graeber, M.B., Middleton, F.A., Rochet, J.-C., Scherzer, C.R., 2010. PGC-1 $\alpha$ , a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2, 52ra73.
- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., Stoessl, A.J., Pfeiffer, R.F., Patenge, N., Carbajal, I.C., Vieregge, P., Asmus, F., Müller-Myhsok, B., Dickson, D.W.,

- Meitinger, T., Strom, T.M., Wszolek, Z.K., Gasser, T., 2004. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44, 601–607.
- Zweig, R.M., Jankel, W.R., Hedreen, J.C., Mayeux, R., Price, D.L., 1989. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 26, 41–46.

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde an dem Zentrum für Neurologie Tübingen, Neurologische Klinik Abteilung Neurodegeneration und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, unter Betreuung durch Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. I. Liepelt-Scarfone. Im Rahmen der longitudinalen DEMPARK/LANDSCAPE Studie führte ich unter Supervision durch Frau PD Dr. I. Liepelt-Scarfone die neuropsychologische Untersuchung inklusive Auswertung von 70 PD Patienten selbstständig durch (vgl. Kapitel 2.4.1, S. 35). In Zusammenarbeit mit Malte Kampmeyer, der die Akzelerometer-Messungen mit organisiert hatte, und weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Markus A. Hobert, Dr. Susanne Gräber), kombinierte ich die erhobenen klinischen und technischen Daten in eine gemeinsame Datenbank. Neue Methoden und Kriterien für die Daten-Nachverarbeitung der Akzelerometer-Daten wurden von mir entwickelt und angewandt. Die Datenanalyse, einschließlich der Berechnung neuer Parameterkombinationen wurde durch mich eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertungen führte ich unter Anleitung von Frau PD Dr. I. Liepelt-Scarfone durch. Ebenfalls unter Anleitung von Frau PD Dr. I. Liepelt-Scarfone durfte ich einen Fachartikel mit dem Titel „Home-based physical behavior in late stage Parkinson’s disease dementia: differences between cognitive subtypes“ in der Zeitschrift Neurodegenerative Diseases als Erstautor einreichen, welcher am 7.2.2017 zur Publikation akzeptiert wurde (DOI 10.1159/000460251).

Ich versichere, das Manuskript selbstständig (nach Anleitung durch PD Dr. I. Liepelt-Scarfone und Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Bernhard Cerff, Walter Maetzler, Patricia Sulzer, Malte Kampmeyer, Jos Prinzen, Markus A. Hobert, Dominik Blum, Rob van Lummel, Silvia Del Din, Susanne Gräber, Daniela Berg, Inga Liepelt-Scarfone - Home-based physical behavior in late stage Parkinson´s disease dementia: differences between cognitive subtypes - *Neurodegenerative Diseases* - 2017 - 17(4-5) - 135-144.

## 10 Danksagung

Bei der Danksagung darf aus den Fakten, Daten und Zahlen Menschliches hervortreten:

An erster Stelle möchte ich jedem einzelnen Probanden und jeder einzelnen Probandin und, mindestens so wichtig, jedem einzelnen Angehörigen und jeder einzelnen Angehörigen herzlich danken. Sie haben nicht nur diese klinisch experimentelle Arbeit überhaupt erst möglich gemacht, Sie haben mich persönlich beeindruckt. Die gemeinsame, wenn auch für beide Seiten manchmal anstrengende Arbeit, hat mich wirklich mit Freude erfüllt und auf meinem Weg als angehender Mediziner bestärkt. Ihre Motivation, trotz einer einschneidenden Erkrankung weiterzumachen und aktiv gegen diese zu arbeiten, sowie die ein oder andere Lebensweisheit, die ich von Ihnen lernen durfte, hat mich tief beeindruckt und bereichert.

An zweiter Stelle möchte ich meiner Betreuerin Dr. Inga Liepelt-Scarfone danken. Ich konnte unglaublich viel von Ihr lernen und spürte immer ihre Fürsorge, die für alle Ihre Doktoranden weit über das übliche Maß hinausgeht. Auch bewundere ich ihre Fähigkeiten und ihr unermüdliches Engagement und danke für die vielen Termine, die ich in ihrem manchmal übervollen Terminkalender finden durfte.

Ebenfalls möchte ich meiner zweiten klinischen neuropsychologischen Betreuerin danken, Frau Dr. Susanne Gräber-Sultan, die mich mit ihrer angenehmen, unkomplizierten und professionellen Art hervorragend in den klinischen Untersuchungen und Auswertungen anleitete und mir immer mit einem ermunternden Wort zur Seite stand.

Auch möchte ich dem gesamten Team der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Berg danken. Zuallererst natürlich Frau Prof. Berg selbst, deren empathische und professio-

nelle Art ich dank meiner Arbeit immer wieder erleben durfte. Besonders auch Ina Posner, deren Büro immer eine Oase der Hilfestellung und des guten Wortes für mich war. Außerdem möchte ich besonders Christine Haaga, Nicole Runge, Katharina Gauss, Dr. Bettina Faust, Christian Deuschle, Maren Albers, Marion Thierfelder, und allen weiteren Mitarbeitern danken.

Auch den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Walter Maetzler möchte ich herzlich für die tolle Zusammenarbeit danken. Besonders Prof. Dr. Walter Maetzler selbst, dessen Anregungen mir bei der Publikation eine große Hilfestellung waren, Markus Hobert, dessen Antworten oft schneller in meinem Postfach landeten, als ich auf "emails abrufen" klicken konnte, Susanne Nussbaum, Sandra Hasmann und Janet van Uem. Ohne die guten Seelen in der Ambulanz, besonders Margarete Dengler, wäre ich sicherlich auch hin und wieder verloren gewesen. Und natürlich auch allen anderen Doktoranden möchte ich für den gegenseitigen Austausch und Hilfe danken: Malte Kampmaier, Hannah Glonneger, Julian Meinhard und Aline Delovme.

Doppelt danken darf ich Holger, Ula und Thorsten, für die nicht nur der letzte Abschnitt meiner Arbeit, sondern auch ein Dank für das Korrekturlesen gilt.

Zu guter Letzt will ich meinen Freunden und meiner Familie danken, welche die Voraussetzung, Kraftquelle, das Verständnis, der Kummerkasten, das Korrektiv, die Ermunterung und unendlich viel mehr für mich waren und bis zum heutigen Tage sind.